

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

107. Band · Heft 6

April 1955



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin

Zeitschrift für Biologie

107. Band, Heft 6 (Seiten 405—480)

Inhalt

<i>Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität München</i>	
Prof. Dr. H. Niemer, Dr. A. v. Schlichtegroll und Dr. S. Scheibe, Zum Verhalten einiger Cholinester gegenüber Serumcholinesterase. Mit 5 Abb.	405
<i>Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München</i>	
Dr. Albrecht Struppler, Afferente vagale Herzervenimpulse und ihre Beziehung zur Hämodynamik. Mit 8 Abbildungen	416
<i>Aus dem Physiolog. Institut der Martin Luther-Universität Halle/Saale</i>	
Dr. Paul-Gerhard Linke, Beeinflussung der Reticulocytenzahl durch Reizung vegetativer Nervenstämmе in der Bauchhöhle des Kaninchens. Mit 4 Abb.	429
Priv. Doz. Dr. Albrecht Engelhardt, Die Beeinflussung der Hämatopoese durch häufige Blutübertragung beim Kaninchen. Mit 1 Abbildung	440
<i>Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster</i>	
Doz. Dr. H. W. Müller-Limmroth und Dr. W. Wirth, Die Erregbarkeit der Retina unter Belichtung. II. Mitteilung. Mit 7 Abbildungen	444
<i>Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München</i>	
Dr. Albert Herz, Über die Wirkung von Naphthochinonen auf die Kapillarresistenz. Mit 2 Abbildungen	460
<i>Aus dem Physiologischen Institut der Universität München</i>	
Dr. Hans Blömer, Dehnungsversuche an überlebenden großen Venen. Mit 5 Abb.	463
Band-Titelei und Inhaltsverzeichnis	

*Die Lieferung der angezeigten Bücher und Zeitschriften
erfolgt durch jede gute Buchhandlung*

Einbanddecken

für Band 107 und die früheren Bände 103 ff. sind lieferbar.
Ladenpreis je Decke DM 3.—

Urban & Schwarzenberg - München und Berlin

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84,
von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 12, Ruf 53 3 35, 51 5 46,
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Für ständige Bezieher je Heft DM 12.50, der Band DM 75.—. Hefte im Einzelverkauf mit Aufschlag.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität München

Zum Verhalten einiger Cholinester gegenüber Serumcholinesterase*

Von H. Niemer, A. v. Schlichtegroll und S. Scheibe

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 4. Oktober 1954

Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen wurde die Spaltbarkeit bestimmter Cholinester unter dem Einfluß teilgereinigter Cholinesterase aus Pferdeserum (ChE) und die Hemmwirkung der Ester auf diese ChE untersucht. Die Bestimmungen wurden nach der Methode von Ammon¹ in der Warburg-Apparatur vorgenommen. Zum Vergleich diente die Spaltungsgröße von Acetylcholin (AcCh). Die Hemmwirkung der Cholinester wurde an der Hydrolyse von AcCh durch die ChE studiert.

Methodik

Verwendete Cholinester:

Benzoylcholinchlorid, dargestellt nach Fourneau und Page¹⁰, Salicylcholinchlorid, dargestellt nach Niemer und v. Schlichtegroll¹⁷. Das Umkristallisieren des damals beschriebenen Rohproduktes gelingt bei geeignetem pH ohne Schwierigkeit. Das Produkt ist mit dem von v. Euler, Hasselquist und Högborg⁷ 1944 beschriebenen identisch. Möglicherweise ist auch die in einem Patent der Firma Diwag⁴ beschriebene Methode zur Gewinnung verschiedener Cholinester hier anwendbar.

3,5-dibrom-Salicylcholinperchlorat. Das Chlorid dieses Esters wurde über das 3,5-dibrom-Salicylsäurechlorid⁵ dargestellt. Da seine Wasserlöslichkeit aber kaum größer ist, verwendeten wir das einfacher darzustellende Perchlorat¹⁷.

p-amino-Salicylcholinchlorid, dargestellt nach v. Euler und Hasselquist⁹.

p-amino-Benzoylcholinchlorid, dargestellt nach v. Euler, v. Euler und Hasselquist⁸.

Oxalyl-bis-Cholinchlorid, dargestellt durch Erhitzen von Oxalylchlorid¹⁸ und Cholinchlorid auf 100° über 1 Std.

Succinyl-bis-Cholinjodid. Wir danken den Firmen Asta-Brackwede und Hoffmann-La Roche für Überlassung von Succinylcholin bzw. Acetylcholin.

* Herrn Prof. Dr. R. Wagner zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Reinheit aller hier dargestellten Verbindungen wurde durch Elementaranalyse und Schmelzpunktkontrolle gesichert.

Als Fermentpräparat wurde ein nach *Stedman* und *Stedman*¹⁹ teilgereinigtes und stabilisiertes Präparat aus Pferdeserum verwendet. Aktivität und Reinheitsgrad wurden durch Titration geprüft (Substrat: AcCh 50 mg/50 ml. Titration mit $n/100$ NaOH alle 10 Min., 60 Min. lang. Indicator 0,02 % Cresolphthalein. Ferment: 0,5 ml Pferdeserum bzw. ChE-Präparat). Die erreichte etwa 5-fache Reinigung (auf gleiche Mengen Trockensubstanz von Serum berechnet) reduzierte inerte Proteine und andere Begleitstoffe in genügendem Maße. Durch die Dialyse ist das Präparat außerdem weitgehend salzfrei. Die beiden verwendeten Präparate waren gegenüber AcCh im Warburg-Apparat fast gleich aktiv (Präp. 1: $180 \text{ mm}^3 \text{CO}_2/\text{Std.}$. Präp. 2: $188 \text{ mm}^3 \text{CO}_2/\text{Std.}$ und bei Aufbewahrung im Eisschrank über längere Zeit stabil. Die Stammlösungen beider Präp. waren etwa 1,5 mal so wirksam (Titration) als das zur Darstellung verwendete Serum; sie wurden jeweils 1 : 10 verdünnt zur Beschickung der Ansätze verwendet. Präp. 1 diente zu allen Versuchen über die Spaltbarkeit, Präp. 2 über die Hemmwirkung der Cholinester. Die Werte sind also nicht durch die Aktivitätsstreuung verschiedener Seren oder ChE-Präp. beeinflusst. Reaktionsgefäße: Glaströge mit magnetischem Anhanggefäß (Firma Braun, Messungen). Versuchstemperatur: $37,7^\circ (\pm 0,1^\circ)$. Sperrflüssigkeit: Brodie'sche Lösung.

Vor Versuchsbeginn wurden alle Ansätze 10 Min. lang durch eine gegabelte Zuleitung gleichzeitig und bei gleichem Druck mit Carbogengas durchströmt. Das pH des so erhaltenen Puffers war 8,1 (gemessen bei $37,8^\circ$). Das Wirkungsoptimum der ChE liegt bei pH 8,0–8,5⁶.

Alle Lösungen wurden in Ringer (30) hergestellt. pH-Messungen nach Zugabe der Substrate zeigten, daß die Ester in keinem Falle das pH aus dem optimalen Bereich verschoben. In allen Fällen war während der Beobachtungszeit im Ansatz Bicarbonat im Überschuß vorhanden.

Die Signifikanz der gemessenen CO_2 -Werte hat zur Voraussetzung, daß gleiche molare Mengen von Säuren sehr verschiedener Dissoziationsgrade unter den Versuchsbedingungen gleiche Volumina CO_2 freisetzen. Das wurde auch experimentell überprüft (Ansätze: Gesamtvolum.: 2,0 ml. Endkonz. an Bicarbonat und Salzen wie bei allen anderen Versuchen. Zukippen von $0,35 \text{ ml } 1,65 \times 10^{-3} \text{ mol.}$ wässriger Lösung der Säuren. Ablesung 20 Min. nach Zukippen der Säure). Bei dieser Versuchsanordnung setzen auch so verschieden dissoziierte Säuren wie Essigsäure, Benzoesäure und Salicylsäure gleiche Volumina CO_2 frei. Die Streuung der Werte ist etwas größer ($65 \text{ mm}^3 \text{CO}_2 \pm 8\%$) als bei den übrigen Vers., da hier gerade die Zeit unmittelbar nach dem Zukippen berücksichtigt werden muß, ehe völliger Temperatúrausgleich eingetreten ist. Doch bewegten sich diese Schwankungen umgekehrt wie bei einem Einfluß des Diss.-Grades zu erwarten wäre.

Das Gesamtvolumen aller Ansätze betrug 2,0 ml. In Kontrollansätzen wurde jeweils die Fermenthydrolyse von AcCh ($8,25 \times 10^{-3} \text{ mol.}$) mitbestimmt. Kontrollansätze mit Ringer (30) und ChE ohne Zugabe von Substrat setzen unter unseren Bedingungen etwa $6 \text{ mm}^3 \text{CO}_2/\text{Std.}$ frei. Dieser Wert ändert sich auch bei Beobachtung bis zu 7 Std. nur mehr unwesentlich; er ist wohl durch den Esterasezusatz und damit verbundene geringe pH- und Temp.-Schwankungen bedingt.

Die Endkonz. an Ferment ist bei allen Ansätzen gleich. Alle Konz.-Angaben beziehen sich auf das Gesamtvolumen der Ansätze. Die im Text und in den Abb. angegebene Werte sind aus den Einzelbeobachtungen errechnete Mittelwerte.

Wegen der Schwankungen der Werte bei Reaktionsbeginn blieben die ersten 10 Min. unberücksichtigt; dann wurde während einer Stunde alle 10 Min. abgelesen.

Versuchsergebnisse

Spaltbarkeit der Verbindungen

Die Ansätze enthielten im Reaktionsgefäß 1,65 ml Substratlösung, im Anhanggefäß 0,35 ml ChE-Lösung.

Die Spaltkurve für AcCh ($8,25 \times 10^{-3}$ mol. Abb. 1 und 2, 50 Einzelbeobachtungen) läßt das normale, langsame und gleichmäßige Absinken der 10-Min.-Werte durch den hemmenden Einfluß des freiwerdenden Cholins¹⁵ erkennen.

Benzoylcholin (Abb. 1) erreicht bei Konzentration I (12 Vers.) nach 60 Min. eine Fermentspaltungsgröße (Fermentspaltung = Gesamthydrolyse minus Spontanhydrolyse) von 45 % des entsprechenden AcCh-Wertes. Ein Zurückgehen der 10-Min.-Werte wie beim AcCh läßt sich erst in der 2. Stunde beobachten. Verdoppelung der Substratkonz. (II, 6 Vers.) steigert die Spaltungsgröße nur mehr unwesentlich und Erhöhung auf das 10-fache (III, 6 Vers.) läßt sie unverändert. Hob-

biger¹⁴ fand ebenfalls keine Steigerung der Benzoylcholinspaltung bei Erhöhung der Substratkonz. Augustinsson² beschreibt ein Zurückgehen der ChE-Aktivität bei höheren Benzoylcholinkonz. als 10^{-2} mol. Ein solches Absinken der Spaltungsgröße mit steigender Substratkonz. ließ sich unter unseren Bedingungen nicht beobachten. Es ist denkbar, daß ein Teil der Moleküle bei Substratüberschuß — in ähnlicher Weise wie weiter unten für das Salicylcholin diskutiert — an „sekundäre“, für die Spaltung unwesentliche ChE-Rezeptoren gebunden wird und die Spaltungsgröße aus diesem Grund nicht mehr ansteigen kann. Daß es sich nur um eine „Absättigung“ aller „primären“ die Spaltung

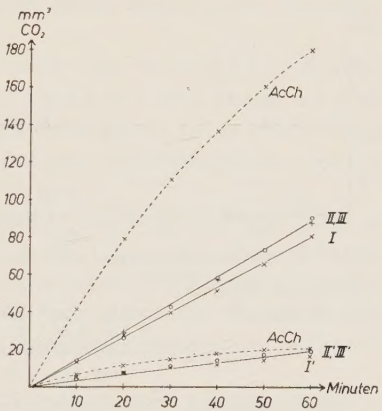


Abb. 1. Fermenthydrolyse von Benzoylcholin (Untere Kurven: Spontanhydrolyse)
AcCh: $8,25 \times 10^{-3}$ mol.
Benzoylcholin: I $8,25 \times 10^{-3}$ mol.
II $1,65 \times 10^{-2}$ mol.
III $8,25 \times 10^{-2}$ mol.

vermittelnden ChE-Rezeptoren handelt, mit einer Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes zugunsten des Komplexes Ferment/Substrat, erscheint nicht wahrscheinlich, wenn man die hohe Spaltungszahl des aktiven ChE-Zentrums und die Zahl dieser Zentren bedenkt. Easson und Stedman haben die Spaltungszahl für ein solches aktives Zentrum zu 1500 Molekülen AcCh/sec berechnet und die molare Konzentration solcher Zentren in unverdünntem Pferdeserum mit 7×10^{-5} angegeben. Für Benzoylcholin ($8,25 \times 10^{-3}$ mol.) käme man bei Berücksichtigung der gemessenen Fermentspaltungsgröße (45 % des AcCh-Wertes) auf eine Spaltungszahl von etwa 675 Molekülen pro Sek. und pro aktives ChE-Zentrum; da unter unseren Bedingungen das Verhältnis Benzoylcholinmoleküle/aktive ChE-Zentren nur etwa 10^3 bis 10^4 beträgt, käme eine Absättigung der aktiven Zentren (primären Rezeptoren) kaum in Betracht. Die Größen der Spontanhydrolyse des Benzoylcholins ändern sich bei Erhöhung der Kon-

zentration nur wenig (II') oder nicht (III'). Inzwischen haben *Hardegg* und Mitarb.²³ die Kinetik der Benzoylcholinspaltung und ihre Hemmung eingehend untersucht.

Die Spaltung des *Salicylcholin*s (Abb. 2) durch die ChE war etwa $\frac{1}{3}$ so groß wie die von Benzoylcholin und betrug nach 60 Min. (II, 12 Vers.) etwa 15 % des Wertes für die entsprechende AcCh-Konzentration. Wegen geringerer Wasserlöslichkeit konnten hier nur die in Abb. 2 und 3 aufgeführten Konz. verwendet werden.

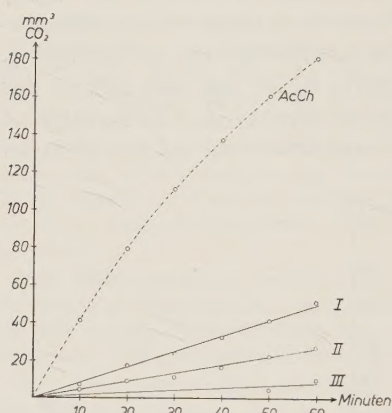


Abb. 2. Fermenthydrolyse von Salicylcholin.

AcCh wie Abb. 1

Salicylcholin:

I $4,12 \times 10^{-3}$ mol.

II $8,25 \times 10^{-3}$ mol.

III $1,65 \times 10^{-3}$ mol.

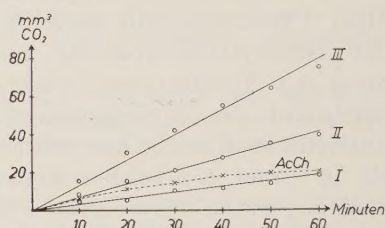


Abb. 3. Spontanhydrolyse von Salicylcholin.

Konz. wie Abb. 2.

Bei steigender Substratkonz. läßt sich hier ein signifikantes Abfallen der Fermenthydrolyse feststellen (k zwischen I und II beträgt 6,6, zwischen II und III 4,7 n. Fisher). Bei Verdoppelung der Konz. (II) sinkt der Fermenthydrolysenwert auf etwa die Hälfte ab, bei Steigerung auf das 4-fache geht er auf etwa $\frac{1}{5}$ zurück. Für die Salicylcholinspaltung durch die ChE besteht also ein Optimum, das durch die Substratkonz. bedingt ist. Ähnliche Verhältnisse sind für die AcCh-Spaltung durch AcCh-Esterase bekannt, während die ChE durch Überschuß an AcCh nicht gehemmt wird, sondern ihre maximale Aktivität erst bei hohen AcCh-Konz. erreicht. *Augustinsson* wies bereits auf ähnliche Verhältnisse für das Acetyl-salicylcholin hin und führte auch mit Salicylcholin einige Versuche aus^{2, 24}.

Bei diesem Absinken der Spaltungswerte kann es sich nicht um eine Fermentschädigung oder Hemmung durch freigesetzte Salicylsäure handeln, denn die 10 Min.-Werte nehmen während der ganzen Stunde nicht ab. Auch andere Autoren konnten keine Hemmwirkung der freien Salicylsäure gegenüber ChE beobachten. Möglicherweise liegt die Ursache für das Zurückgehen der Spaltungsgröße in einer anderen Bindungsart des Substratmoleküls an das Receptorprotein der ChE, wenn das Substrat im Überschuß zugegen ist. Vielleicht kommen dabei noch andere „sekundäre“ Rezeptoren in Frage, die für die Esterspaltung von geringerer oder keiner

Bedeutung sind. Ähnliche Vorstellungen sind für die Hemmung der AcCh-Esterase durch AcCh-Überschuß in letzter Zeit von Zeller²¹ und anderen Autoren, für die Substrathemmung der ChE von Hardegg und Mitarb.²³ im einzelnen entwickelt und diskutiert worden.

Die Spontanhydrolyse von Salicylcholin ist etwa doppelt so groß wie die von AcCh oder Benzoylcholin und nimmt bei Erhöhung der Konz. entsprechend zu (Abb. 3). Die Substanz ist also nicht sehr stabil.

Das 3,5-dibrom-Salicylcholin konnte wegen schlechter Wasserlöslichkeit nur in zwei Konz. untersucht werden (I: $4,12 \times 10^{-3}$ mol, 3 Vers. II: $8,25 \times 10^{-3}$ mol, 8 Vers.). Bei Konz. II wird keine klare Lösung mehr erreicht. In den beobachteten Konz. wird der Ester in 60 Min. durch die ChE nicht gespalten.

In Konz. II war die Spontanhydrolyse gleichmäßig und etwa so groß ($23 \text{ mm}^3 \text{ CO}_2/60 \text{ Min.}$) wie die von Benzoylcholin in der entsprechenden Konz. Bei der schwächeren Konz. (I) ließ sich keine signifikante Spontanhydrolyse beobachten.

Das p-amino-Benzoylcholin und das p-amino-Salicylcholin werden ($8,25 \times 10^{-3}$ mol, 12 Vers.) in 1 Std. durch die ChE ebenfalls nicht gespalten. Auch in der 10-fachen Konz. ist p-amino-Salicylcholin nicht spaltbar. Augustinsson² hat die Unspaltbarkeit von p-amino-Derivaten des Benzoylcholins beschrieben.

Das p-amino-Salicylcholin ($8,25 \times 10^{-3}$ mol, 6 Vers.) zeigt in der 1. Stunde eine Spontanhydrolyse ($21 \text{ mm}^3 \text{ CO}_2$), die etwa der von Benzoylcholin entspricht; sie steigert sich während der folgenden 6 Stunden nur noch langsam ($34,6 \text{ mm}^3$). Bei einer 10-fach stärkeren Konz. ist die Spontanhydrolyse in der 1. Std. noch nicht signifikant, steigt aber während der folgenden 6 Stunden gleichmäßig auf 76 mm^3 an.

Die Spontanhydrolyse von p-amino-Benzoylcholin ($8,25 \times 10^{-3}$ mol, 6 Vers.) ist etwas geringer ($51 \text{ mm}^3/6 \text{ Std.}$).

Die beiden Verbindungen sind also verhältnismäßig stabil.

Oxalyl-bis-Cholin ($8,25 \times 10^{-3}$ mol, 15 Vers. $8,25 \times 10^{-2}$ mol, 6 Vers.) wird in 60 Min. durch die ChE nicht hydrolysiert.

In beiden Konz. ist auch bei Beobachtung bis zu 7 Std. keine Spontanhydrolyse zu beobachten.

Die Fermenthydrolyse von Succinyl-bis-Cholin ist sehr gering, aber signifikant ($8,25 \times 10^{-3}$ mol, 12 Vers. $\sigma = \pm 4,43$; $\varepsilon = \pm 1,3$; k zwischen Gesamt- und Spontanhydrolyse 6,6) und beträgt nach 60 Min. $9,95 \text{ mm}^3 \text{ CO}_2$, das sind etwa 5% des entsprechenden Wertes für AcCh. Die 10 Min.-Werte bleiben auch bei Beobachtung bis zu 2 Std. konstant, da bei der geringen Spaltungsgröße eine Hemmung durch die Spaltprodukte nicht eintritt. Bei Steigerung der Substratkonz. auf das Doppelte (4 Vers.) und auf das 10-fache (2 Vers.) geht die Spaltungsgröße auf nicht mehr signifikante Werte zurück. Es handelt sich hier also wie beim Salicylcholin um ein Konzentrationsoptimum und Abnehmen der Spaltungsgröße bei Substratüberschuß. Da die beobachteten Werte und Differenzen zwar signifikant aber klein sind, wären noch weitere Versuche mit höheren Fermentkonz. nötig. Die Spaltwerte wurden auf die Abspaltung nur einer

Carboxylgruppe berechnet. Die Größe des hier gefundenen Spaltwertes entspricht der von Glick¹² beobachteten, während Ginzel, Klupp und Werner¹¹ einen etwas niedrigeren Halbstundenwert angeben. In letzter Zeit wurde die Fermentspaltung von Succinylbischolin auch von anderen Autoren untersucht²⁵.

Die Spontanhydrolyse verläuft gleichmäßig ($8,25 \times 10^{-3}$ mol, 10 Vers.: $9,3 \text{ mm}^3 \text{ CO}_2/60 \text{ Min.}$). Sie ist etwa halb so groß wie die von AcCh und beträgt $\frac{1}{4}$ des Wertes für Salicylcholin in der entsprechenden Konz. Bei Verdoppelung der Konz. wächst sie auf das Doppelte, um bei 10-facher Konz. (2 Vers.) auf das 3-fache zuzunehmen.

Hemmwirkung der Verbindungen

Die Ansätze enthielten im Reaktionsgefäß 1,65 ml einer ChE/Hemmstoff-Lösung in Ringer (30), im Kippgefäß 0,35 ml der Substratlösung (AcCh). Vor Zupippen des Substrates wurde die ChE/Hemmstoff-Lösung 10 Min. bei Zimmertemp. und 15 Min. bei $37,8^\circ$ unter Schütteln inkubiert.

In Kontrollansätzen wurde jeweils gleichzeitig die Spontanhydrolyse einer AcCh/Hemmstofflösung von entsprechender Konz. unter denselben Bedingungen ermittelt.

Einige Versuche (s. unten) wurden ohne vorherige Inkubierung der ChE mit dem Hemmstoff vorgenommen (Reaktionsgefäß: 1,65 ml AcCh/Hemmstoff-Lösung, Kippgefäß: 0,35 ml Esteraselösung). Die Endkonz. an Substrat ($\text{AcCh } 8,25 \times 10^{-3} \text{ mol}$) und Ferment war bei allen Versuchen konstant.

Die Kontrollkurve der unbeeinflussten AcCh-Spaltung ($8,25 \times 10^{-3} \text{ mol}$, 35 Vers.) ist mit dem gleichen ChE-Präparat (2) unter denselben Bedingungen ermittelt (Abb. 4).

Alle Spaltungswerte bzw. -Prozentzahlen beziehen sich auf die Fermenthydrolyse (Gesamt- minus Spontanhydrolyse).

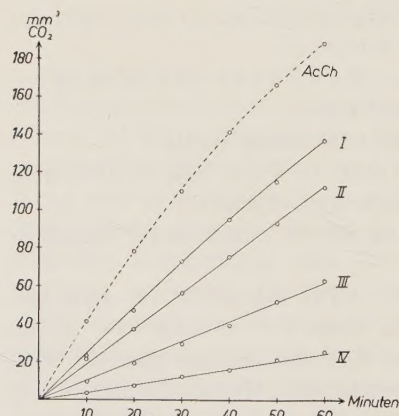


Abb. 4. Hemmung der ChE durch p-amino-Benzoylcholin.
AcCh: $8,25 \times 10^{-3} \text{ mol}$.
p-amino-Benzoylcholin:

- I $2,47 \times 10^{-5} \text{ mol}$.
- II $4,12 \times 10^{-5} \text{ mol}$.
- III $8,25 \times 10^{-5} \text{ mol}$.
- IV $1,65 \times 10^{-4} \text{ mol}$.

Die Kurven der Abb. 4 zeigen den Verlauf der Fermenthydrolyse von AcCh in Gegenwart verschiedener Konz. des nicht oder schwer spaltbaren p-amino-Benzoylcholins (12 Vers. je Konz.): Bei konstanter Ferment- und Substratkonz. ist der Grad der Hemmung von der Konz. an p-amino-Benzoylcholin direkt abhängig. Wie weiter aus Abb. 4 hervorgeht, werden in Gegenwart des Hemmstoffes p-amino-Benzoylcholin die 10 Min.-Spaltungswerte kaum (I, II) oder nicht (III, IV) kleiner. Es handelt sich hier also nicht um eine progressive Hemmwirkung wie sie etwa die Alkylphosphate ausüben. Aber auch eine Reaktivierung der gehemmten ChE mit Wiederansteigen der 10 Min.-Werte tritt in der 1. Std. nicht ein.

Der lineare Verlauf der Spaltungsreaktion in Gegenwart des Hemmstoffes und die direkte Abhängigkeit von der Hemmstoffkonz. machen einen kompetitiven Mechanismus dieser Hemmwirkung wahrscheinlich: die

schwer spaltbaren Cholinester-Moleküle haben eine starke Affinität zu den Rezeptoren der ChE, die für die AcCh-Spaltung wesentlich sind. Dabei kommt es zur Bildung eines mehr oder weniger langsam dissoziablen Komplexes ChE/Hemmstoff. Ansätze ohne vorherige Inkubierung der ChE zeigten eine nur wenig verringerte Hemmwirkung dieses Esters. Das Gleichgewicht AcCh/Hemmstoff an den ChE-Rezeptoren stellt sich demnach auch bei gleichzeitiger Konkurrenz der beiden Stoffe sehr rasch ein. Das wurde bei den meisten der untersuchten Cholinester beobachtet.

*v. Euler, v. Euler und Hasselquist*⁸ hatten 1945 p-amino-Benzoylcholin im Hinblick auf eine mögliche Hemmwirkung gegenüber ChE synthetisiert; sie fanden Potenzierung der nicotinartigen Wirkung von Benzoylcholin an der atropinisierten Katze durch p-amino-benzoylcholin. *Zeller*²⁰ hatte schon früher eine Hemmwirkung der freien p-amino-Benzoesäure gegenüber der ChE berichtet; doch bestätigten die Untersuchungen von *Heim* und *Amelung*¹³ diesen Befund nicht.

Der Verlauf der AcCh-Spaltung in Gegenwart deutlich hemmender Konz. der meisten untersuchten Cholinester war ähnlich linear wie in Abb. 4. Bei der Hemmung durch das leicht spaltbare Benzoylcholin beginnt (mit Ausnahme der stärksten Konz.) bereits nach 20 Min. die Reaktivierung der ChE mit deutlichem Ansteigen der 10-Min.-Spaltwerte.

Doch ist auch die Hemmwirkung der übrigen Cholinester reversibel, wenn auch erst nach längerer Zeit. Solche langfristigen Reaktivierungsversuche wurden für einige Ester durch Inkubieren der ChE mit Hemmstoff (50 % hemmende Konz.) bei 37 ° bis zu 72 Std. vorgenommen. Nach 24, 48 und 72 Std. wurden aliquote Teile des Inkubates entnommen und die Aktivität der ChE gegenüber AcCh bestimmt. Der in Kontrollversuchen ermittelte spontane Aktivitätsverlust der ChE unter diesen Bedingungen betrug nach 24 Std. 22 %, nach 48 Std. 32 % und nach 76 Std. 36 % (je 4 Vers.). Dieser Aktivitätsverlust wurde bei der Berechnung der Reaktivierungswerte berücksichtigt.

Bei der Hemmung durch p-amino-Benzoylcholin war die Reaktivierung der ChE nach 24 Std. vollständig (2 Vers.).

Beim p-amino-Salicylcholin (4 Vers.) war nach 24 Std. 15 % Reaktivierung, nach 48 Std. 73 % und nach 72 Std. 95 % zu beobachten.

Nach orientierenden Versuchen ist es wahrscheinlich, daß nur ein Teil dieser Reaktivierungsgröße auf die Spontanhydrolyse der Ester zurückzuführen ist und sie trotz ihrer Unspaltbarkeit während der ersten Stunde in längeren Zeiträumen einer gewissen Fermentspaltung unterliegen.

Beim Salicylcholin war die Reaktivierung der ChE nach 24 Std. vollständig (4 Vers.).

In Gegenwart von Succinylcholin war die ChE nach 24 Std. zu etwa 80 % und nach 48 Std. völlig reaktiviert.

Bei diesen Cholinestern handelt es sich also um eine in vitro in längstens 72 Std. voll reversible Hemmung der ChE.

Der Grad der Hemmwirkung der verschiedenen Cholinester in Abhängigkeit von ihrer Konz. geht aus Abb. 5 hervor. Den Kurvenpunkten liegt der 60-Min.-Spaltwert (je Konz. 12 Vers.) für AcCh zugrunde.

Am stärksten hemmt p-amino-Benzoylcholin die ChE (4×10^{-5} mol zu 50 %). 3,5-dibrom-Salicylcholin und p-amino-Salicylcholin haben etwa $1/10$ dieser Hemmwirkung, während das in 60 Min. ebenfalls unspaltbare Oxalyl-bis-Cholin nur noch etwa $1/250$ dieser Hemmwirkung aufweist.

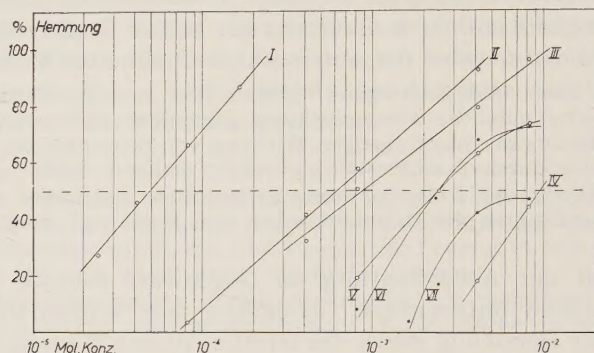


Abb. 5. Hemmung der ChE in Abhängigkeit der Konzentration verschiedener Cholinester.

- I p-amino-Benzoylcholin
- II 3,5-dibrom-Salicylcholin
- III p-amino-Salicylcholin
- IV Oxalyl-bis-Cholin
- V Succinyl-bis-Cholin
- VI Salicylcholin
- VII Benzoylcholin

Die durchbrochene Gerade zeigt jeweils die 50 % hemmende Konzentration der Ester.

Alle diese durch die ChE während 1 Std. nicht spaltbaren Ester zeigen ein lineares Verhältnis zwischen Hemmstoffkonz. und Hemmungsgrad (Abb. 5), wie es bei einer kompetitiven Hemmung zu erwarten ist.

Beim Salicylcholin jedoch ist die Kurve der Hemmungswirkung in Abb. 5 stark abgeflacht: das Maximum der Hemmwirkung wird hier mit einer Konz. von 7×10^{-3} mol. bei 73 % Hemmung erreicht. Bei den Versuchen zur Spaltbarkeit des Salicylcholins hatte sich ein Konz. Optimum mit Kleinerwerden der Spaltwerte bei weiterer Erhöhung der Konz. gezeigt. Diese Beobachtung wurde durch eine andere Art der Bindung des Substratmoleküls bei Substratüberschuß an das Fermentmolekül zu erklären versucht. In einer solchen Bindung an vielleicht mehrere Rezeptoren, die nicht alle für die AcCh-Spaltung Bedeutung haben, könnte das Salicylcholin auch keine volle Hemmwirkung mehr entfalten und weitere Erhöhung der Konz. bliebe deshalb wirkungslos. Doch spielt hier sicher auch die starke Spontanhydrolyse des Salicylcholins eine Rolle.

Auch beim Succinyl-bis-Cholin geht die Hemmwirkung mit steigender Konz. relativ zurück, wenn auch wesentlich langsamer als beim Salicylester. Vielleicht liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie beim Salicylcholin (s. auch Spaltbarkeit des Succinylcholins). Beide Verbindungen hemmen die ChE etwa in gleichem Maße (Abb. 5). *Bovet* und Mitarbeiter³ fanden an Hundeserum-ChE ebenfalls eine Hemmwirkung von Succinylcholin. *Ginzel, Klupp, Werner*¹¹ teilten eine etwas stärkere

Hemmwirkung des Succinylcholins mit; diese Unterschiede sind wohl durch Aktivitätsunterschiede der jeweils verwendeten ChE zu erklären.

Auch beim Benzoylcholin ist die Kurve der Hemmungswirkung abgeflacht. Das Maximum liegt hier bereits unter 50 %. Dabei steht wohl die starke Fermenthydrolyse, der Benzoylcholin selbst unterliegt, im Vordergrund. Doch könnten daneben auch noch Verhältnisse vorliegen wie beim Salicylcholin (s. auch Spaltbarkeit des Benzoylcholins).

Für die stärker spaltbaren Ester, also Salicylcholin und Benzoylcholin sind die in Abb. 5 angegebenen Hemmungswerte nur Mindestwerte, die sich nach Abzug der Fermenthydrolyse des als Hemmstoff verwendeten Cholinesters etwas erhöhen würden.

Besprechung der Ergebnisse

Die Hemmwirkung des p-amino-Benzoylcholins gegenüber der ChE erscheint beträchtlich, während die von Salicyl- und Succinylcholin wohl ohne größere Bedeutung und die von Benzoyl- und Oxalylcholin unerheblich ist. Es ist möglich, daß die letzteren Verbindungen bereits in geringeren Konz. andere Fermente hemmen.

Bei Salicylcholin, Succinylcholin und Benzoylcholin ist die Änderung in Spaltbarkeit und Hemmwirkung gegenüber der ChE bei steigenden Konz. dieser Verbindungen von Interesse. Die nach neueren Anschauungen hier möglichen Erklärungsversuche sind bereits besprochen worden. Es bleibt noch darauf hinzuweisen, daß bei dem von uns verwendeten teilgereinigten ChE-Präparat nicht ausgeschlossen werden kann, daß ein kleiner Teil der gemessenen Spaltwirkung bei einigen Estern mit höheren Spaltwerten möglicherweise auf andere aliphatische oder aromatische Esterasen²² zurückzuführen ist. Solche Esterasen wären auch als „secundäre Rezeptoren“ bei Esterüberschuß denkbar. Vor allem gilt diese Einschränkung auch für Untersuchungen zahlreicher Autoren mit ungereinigten Fermenten aus Pferdeserum und Erythrocyten.

Spaltbarkeit und Hemmwirkung der untersuchten Cholinester hängen von ihrer chemischen Konstitution ab:

Beim einfachsten aromatischen Cholinester, dem Benzoylcholin, wird durch Substitutionen am Benzolkern (Aminogruppe in p-Stellung, Hydroxylgruppe in o-Stellung) die Spaltbarkeit durch ChE in verschiedenem Maße herabgesetzt; beim Salicylcholin wird dieses Ergebnis durch zusätzliche Substitutionen (2 Bromatome in 3.5-Stellung, Aminogruppe in p-Stellung) weiter verstärkt.

Mit der Herabsetzung der esteratischen Spaltbarkeit verstärkt sich die reversible Hemmwirkung dieser Ester gegenüber der ChE (beim p-amino-Benzoylcholin auf das 100-fache). Doch hemmen aromatische Cholinester, die zwar in gleicher Weise unspaltbar (während 1 Std.) sind, die ChE in verschiedenem Maße; so wirkt p-amino-Benzoylcholin etwa 10 mal so stark hemmend wie p-amino-Salicylcholin. Demnach verändern Substitutionen am Benzolkern neben der Spaltbarkeit auch direkt die Affinität des Moleküls zu den ChE-Rezeptoren. Dafür spricht auch die bemerkenswerte unterschiedliche Beeinflussung von Ferment- und Spontanhy-

drolysierbarkeit durch Einführung der Hydroxylgruppe am Benzolkern: Die Fermenthydrolyse des Salicylcholin ist deutlich kleiner, die Spontanhydrolyse deutlich größer als bei Benzoylcholin. Auch die Art der Bindung, besonders bei hohen Konz. wird möglicherweise durch diese Substitutionen beeinflusst: so hat beispielsweise Salicylcholin ein deutliches Konz. Optimum für Spaltung und Hemmwirkung, während die Hemmwirkung bei p-amino-Salicylcholin (und bei den anderen nicht oder schwer spaltbaren Estern) bei steigenden Konz. nicht zurückgeht (oder konstant bleibt), sondern linear wächst.

Die Verstärkung der Hemmwirkung aromatischer Ester gegenüber der ChE durch Einführung der p-Amino-Gruppe konnten Heim und Amelung¹³ am Benzoessäureester des Dimethylaminoäthanol zeigen.

Folgt man den neueren von Nachmansohn und Wilson¹⁶ sowie anderen Autoren entwickelten Anschauungen über die Bindung der Carbonylgruppe an der „esteratic site“ des Fermentmoleküls, so erscheint es möglich, daß die besprochenen Substitutionen am Benzolkern durch Änderung von Elektronendichte und Polarität des Carbonyl-Kohlenstoffs die Affinität zur „esteratic site“ und die Hydrolysierbarkeit der Esterbindung beeinflussen.

Für die Dicarbonsäureester des Cholin haben Ginzel, Klupp und Werner¹¹ ein Zunehmen der Spaltbarkeit und Abnehmen der Hemmwirkung bei Verlängerung der Kohlenstoffkette bis zu einer bestimmten Kettenlänge gefunden. Diese Gesetzmäßigkeit trifft für das Oxalylcholin nicht zu. Es ist zwar unspaltbar, hat aber eine äußerst geringe Hemmwirkung gegenüber der ChE, während das Succinylcholin mit einer um 2 C-Atome längeren Kohlenstoffkette größere Spaltbarkeit und Hemmwirkung zeigt. Doch ist die Beobachtung keineswegs ungewöhnlich, daß das niederste Glied einer solchen homologen Reihe den für diese Reihe sonst geltenden Gesetzmäßigkeiten nicht folgt. Auch Augustinsson² berichtete über den Einfluß der Kettenlänge von Cholinestern auf ihre Spaltbarkeit und es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Verhältnisse auch durch die „Topographie“ der ChE-Rezeptoren mitbedingt sind. Bei den Dicarbonsäureestern scheint auch die beim Oxalylcholin fehlende Methylenbrücke für die Bindung an die ChE wesentlich zu sein.

Die Untersuchungen wurden 1952/53 durchgeführt. Die Befunde sind z. T. in einer Dissertation von S. Scheibe, München 1954, enthalten.

Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft in dankenswerter Weise unterstützt.

Zusammenfassung:

1. Die schwer spaltbaren aromatischen Cholinester (p-amino-Benzoylcholin, p-amino-Salicylcholin, 3,5-dibrom-Salicylcholin) hemmen die ChE beträchtlich. Die Hemmwirkung ist reversibel und nimmt mit steigender Esterkonzentration linear zu. Sie ist am stärksten beim p-amino-Benzoylcholin (4×10^{-5} molar; 50 % Hemmung).
2. Succinylcholin und Salicylcholin zeigen Zurückgehen der Spaltwerte und relative Abnahme der Hemmwirkung bei steigenden Konzentrationen. Benzoylcholin verhält sich ähnlich.

3. Oxalylcholin ist unspaltbar und hemmt die ChE nur schwach.
4. Auf mögliche Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Verhalten dieser Ester gegenüber der ChE wird hingewiesen.

Summary

1. P-aminobenzoyl-, p-aminosalicyl- and 3.5-dibromsalicyl-Choline are split very slowly and inhibit serumcholinesterase (ChE) markedly.
2. For succinyl- and salicyl-Choline decrease of splitting and of inhibitory activity occurs with increasing ester concentration.
3. Oxalylcholine is not split and inhibits ChE but little.

Résumé

1. Le p-aminobenzoyl-, le p-aminosalicyl- et le 3.5-dibromsalicyl-Choline sont hydrolysés très lentement et exercent une action fortement inhibitive sur la serumcholinestérase (ChE).
2. En augmentant les concentrations de la succinyl- et de la salicyl-Choline on constate que l'hydrolyse et l'action inhibitive se réduit.
3. L'oxalylcholine est inhydrolysable et son action inhibitive sur la ChE est très faible.

Schrifttum

- 1 Ammon, R., Arch. Physiol. **233** (1934): 486 — 2 Augustinsson, K. B., Acta Physiol. Scand. **15**, Suppl. 52 1948 — 3 Bovet, D., F. Bovet-Nitti, S. Guarino, V. G. Longo und R. Fusco, Arch. intern. Pharmacodyn **88** (1951): 1 — 4 Deutsches Patent Nr. 673841 (1937) — 5 Earle, R. und L. Jackson, J. Amer. chem. Soc. **28** (1906): 111 — 6 Easson, L. H. und E. Stedman, Proc. Roy. Soc. **B 121** (1936): 142 — 7 Euler, H. v., H. Hasselquist und B. Högberg, Arkiv f. Kemi, Mineral., Geol. **18 A** (1944): 17, 3 — 8 Euler, H. v., U. S. v. Euler und H. Hasselquist, Arkiv f. Kemi, Mineral., Geol. **20 A** (1945): 16 — 9 Euler H. v. und H. Hasselquist, Arkiv f. Kemi, Mineral., Geol. **2** (1950): 297 — 10 Fourneau, E. und J. Page, Bull. Soc. chim. Franc. (4) **15** (1914): 552 — 11 Ginzel, K. H., H. Klupp und G. Werner, Arch. intern. Pharmacodyn. **87** (1951): 351 — 12 Glick, S., J. biol. Chem. **137** (1941): 357 — 13 Heim, F. und D. Amelung, Arch. exper. Path. Pharmacol. **207** (1949): 477 — 14 Hobbiger, F., Brit. J. Pharmacol. **6** (1951): 21 — 15 Maier, E. und A. Bammer, Biochem. Zschr. **322** (1951): 85 — 16 Nachmansohn, D. und I. Wilson, Advances Enzymol. **12** (1951): 259 — 17 Niemer, H. und A. v. Schlichtegroll, Zschr. physiol. Chem. **288** (1951): 51 — 18 Staudinger, H., Ber. dt. chem. Ges. **41/III** (1908): 3563 — 19 Stedman, E. und E. Stedman, Biochem. J. **29** (1935): 2563 — 20 Zeller, E. A., Helvet. chim. Acta **25** (1942): 216 — 21 Zeller, E. A., Advances. Enzymol. **8** (1948): 459 — 22 Mounter, L. A. und V. P. Whittaker, Biochem. J. **54** (1953): 551 — 23 Hardegg, W., E. Rieken und H. Schmalz, Biochem. Zschr. **324** (1953): 115 — 24 Augustinsson, K. B., Acta Chem. Scand. **5** (1951): 712 — 25 Augustinsson, K. B., Arzneimittelforschung **4** (1954): 242.

*Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Bodechtel)*

Afferente vagale Herznervenimpulse und ihre Beziehung zur Hämodynamik

Von Albrecht Struppler

Mit 8 Abbildungen

Eingegangen am 3. November 1954

Über die Rückmeldung von Druck- und Volumenänderungen, wie sie *R. Wagner*¹ in seiner Arbeitshypothese gefordert hat, soll die vorliegende Arbeit berichten. Beobachtungen afferenter vagaler Herzimpulse in ihrer zeitlichen Zuordnung zu den einzelnen Phasen der Herztätigkeit und ihrer Hämodynamik, die wir im Rahmen der Erforschung des Coronarinfarktes durchführten, lassen ein Rückmeldesystem aus den Vorhöfen erkennen. Die von uns erfaßten Rezeptoren sprechen ausschließlich auf venöse Druck- und Volumenänderungen in den Vorhöfen an. Die Forderung *Wagners*, die Impulssalven unter definierten mechanischen Bedingungen, analog den Versuchen *Franks* in seiner „Dynamik des Herzens“, lassen sich daher nicht in vollem Umfang erfüllen. Die Regulierung des arteriellen Blutdruckes als Beispiel einer Regler-Einrichtung im Organismus ist bereits von *Wagner*¹ sichergestellt worden. Wir glauben auch für das Herz seine Annahme von 2 verschiedenen Typen von Mechanorezeptoren, nämlich Druck- oder Spannungs- und Dehnungs- oder Volumenrezeptoren, analog dem Skelettmuskel bestätigen zu können. In diesen sensiblen Endorganen starten die Impulse, die das Zentrum über die Herzmechanik orientieren.

In grundlegenden Arbeiten hat *Zotterman*² über zentripetale Herznervenimpulse und ihre Bedeutung berichtet. Es gelang ihm, die Interpretation der von *Schäfer*³ erstmalig registrierten A-Faserimpulse. Die Physiologie der aff. Herznervenimpulse ist aber noch sehr problematisch. Besonders besteht noch keine Klarheit bezüglich der cardio-cardialen Reflexe (Jarisch-Bezold-Reflex und Bainbridge-Reflex), die vorwiegend Gegenstand früherer Untersuchungen waren. Nachdem auch wir das gesteckte Ziel bei diesen Experimenten nicht erreichen konnten (*Struppler*⁴), haben wir uns bemüht, ohne Rücksicht auf etwa bestehende proprioceptive vagale Reflexe die Beziehungen zwischen der Herzafferenz und der Hämodynamik

unter den verschiedensten Bedingungen zu untersuchen. In einer weiteren Arbeit über den experimentellen Coronarinfarkt soll die Frage des cardio-cardialen Jarisch-Bezold-Reflexes eingehend erörtert werden.

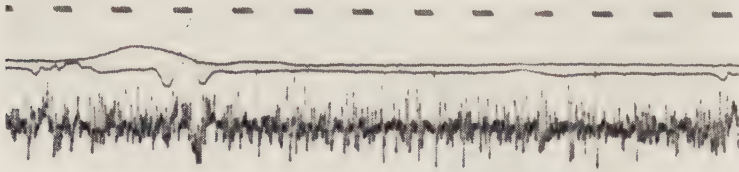


Abb. 1. Ableitung vom rechten Ober, Simultanregistrierung von EKG und Venendruck (VD). (Oben: VD, Mitte: EKG, Zeitschreibung $\frac{1}{25}$ sec).

Abbildung 1 zeigt das Gesamtbild von Impulsen, die in afferenten Fasern des Herzens unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen nachweisbar sind. Hier ist eine Differenzierung nicht mehr möglich. Um in die verwirrende Fülle deskriptiver Ergebnisse System und Ordnung bringen zu können, müssen folgende Schwierigkeiten erkannt und wenn möglich, überwunden werden. Sie lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen:

1. Die afferenten Vagusfasern sind sehr dünn, nur wenige haben einen Durchmesser von mehr als 10μ , die Mehrzahl jedoch einen weitaus kleineren (Jarisch und Zotterman²). Je geringer der Durchmesser, desto größer ist die Zahl der Fasern. Sicherlich finden sich auch viele unmyelinisierte Fasern, deren Erforschung noch in den Anfängen steht.
2. Die Amplituden dieser Kleinfaser-Potentiale sind wesentlich niedriger, als die der bisher bekannten dicken A-Fasern im Skelettmuskel, in den Lungen und Zähnen. Die Grenze der Registrierungsmöglichkeit liegt bei einer Impulsamplitude von $1-4 \mu$ V, die auch bei dem besten Verstärker im Störpegel untergehen muß. Dazu fällt
3. noch erschwerend ins Gewicht, daß die hohen Impulse der A-Fasern in einer Vielfaserpräparation die kleineren Potentiale dünnerer Fasern überdecken. Eine weitere Verkleinerung des receptiven Feldes des Nerven ist an die Möglichkeiten der operativen Technik und die gegebenen anatomischen Verhältnisse gebunden. Eine Einzelfaserpräparation, wie sie in bestechender Weise von Whitteridge und Paintal durchgeführt wird, ist wohl nur am Halsvagus möglich. In ca. 10 mm Entfernung vom schlagenden Herzen (— und dies sind schon günstige Verhältnisse! —) ist unter optimaler Bedingung eine exakte Präparation nur von funktionellen Einzelfasern möglich. Auch darf die Gefahr der geringen Haltbarkeit solch hauchdünner Nerven durch Austrocknung, Auskühlung, Alteration, Zugwirkung und Lageveränderungen der Elektroden bei der Ableitung am schlagenden Herzen nicht übersehen werden.
4. ist die Relation zentripetaler und zentrifugaler Nervenimpulse im Vagus zu erwähnen: nach vorsichtiger Schätzung laufen in den A- und B-Fasern etwa 20 mal so viele Impulse pro Zeiteinheit vom Herzen zen-

tralwärts als zentrifugale zurückkommen (Schäfer⁵). Zahl und Frequenz dieser afferenten Impulse sind also groß und wir werden vielgestaltige Kurven, selbst bei hoher Papiergeschwindigkeit erwarten müssen, was denn auch häufig der Fall ist (s. Abb. 1).

5. Eine weitere Gefahr sollte nicht übersehen werden: die Überlagerung schnell adaptierender Fasern durch langsam adaptierende, wie wir sie für die Druck- und Dehnungsrezeptoren des Vorhofes nach unseren Versuchen annehmen müssen. Dieses Problem war bereits bei den schnell adaptierenden und den langsamer adaptierenden Dehnungsfasern der Lunge aktuell (Whitteridge⁶).
6. Nach Dawes⁷ zeigen Kleinfaser-Potentiale unter gewöhnlichen experimentellen Bedingungen keine Spontanaktivität. Auf chemische Reize (speziell Veratrin, Jarisch und Zotterman²) treten zwar Impulse auf, doch ist ihre Herkunft noch nicht gesichert. Außerdem erregt gerade Veratrin sämtliche Rezeptoren, besonders jedoch die Lungen-Rezeptoren, die dann weitere Reflexe auslösen (Kraye⁸). Dadurch wird das an sich schon komplizierte Bild noch weniger analysierbar.

Wir haben jedenfalls bewußt auf eine chemische Erregung der dünnen, von Jarisch und Zotterman² gefundenen C-Fasern verzichtet, worauf auch wohl die geringere Anzahl dieser niedrigen und langsamen Impulse zurückzuführen ist, die nur unter ganz extremen Versuchsbedingungen spontan auftreten. Durch exakte Zeitbeziehungen zu den einzelnen Phasen der Herztätigkeit und Synchronisation der Impulse mit dem EKG und fortlaufender Venendruckregistrierung nach Wetterer⁹ haben wir versucht, zu einer sinnvollen Analyse der zahlreichen und vielfältigen Aktionsstrombilder zu gelangen. Die Zuordnungsmöglichkeit konnten wir durch Variation physikalischer Reize durch Änderung der Atmungs- sowie der Herzdynamik und Unterteilung des receptiven Feldes je nach Versuchslage und dem gesteckten Ziel in manchen Fällen verbessern. Oft geschah dies auch ohne unser Zutun allein durch den Verlauf des Versuches.

Technik und Methodik

Das operative Vorgehen, sowie die Methodik der Registrierung sind von Zotterman² in vorhergehenden Arbeiten eingehend dargestellt. Wesentlich erscheint uns die Konstanterhaltung der Körpertemperatur des Versuchstieres. Die fortlaufende Venendruckregistrierung geschah mit der manometrischen Sonde nach dem Prinzip des Differentialtransformators nach Wetterer⁹, Wetterer und Pieper¹⁰. Die Sonde hat einen äußeren Durchmesser von 2,5 mm. Die Einführung kann daher auch bei der Katze mühelos über die vena brachialis erfolgen. Der Ausgang des Verstärkers ist an den 2 Strahloszillographen angepaßt. Die Empfindlichkeit kann stufenlos verändert werden. Das völlig neuartige Prinzip der Druckaufnahme am vorderen Teil des Katheters vermeidet die Verfälschung der registrierten Werte, die bei der Druckmessung am Ende des Katheters durch die Flüssigkeitssäule zwischen der Meßstelle und dem Manometer zustande kommt.

Problemstellung

Folgende Fragen waren zu klären oder sollten diskutiert werden:

1. Welchen Fasern sind die gefundenen zentripetalen Herznervenimpulse zuzuordnen?
2. Ort und Art der sensiblen Rezeptoren. Letztere Frage schließt bereits die nach dem
3. adäquaten Reiz der Rezeptoren und nach der
4. physiologischen Bedeutung der Rezeptoren in sich.

V Versuchsergebnisse und Diskussion

I. A-Faserpotentiale

Es finden sich die von *Amann* und *Schäfer*³, *Jarisch* und *Zotterman*^{2a}, *Neil* und *Zotterman*^{2b} beschriebenen hohen A-Faserpotentiale. Sie sind beinahe an jedem tätigen Herzen nachzuweisen. Die vorhofs- und kammer-synchrone Periodik kann zwar keinen sicheren Anhaltspunkt dafür geben, wo die Rezeptoren dieser Faserimpulse liegen, doch dürfte nach den Untersuchungen von *Nonidez*¹¹ ihr Ursprung aus dem rechten und linken Vorhof als histologisch gesichert gelten. Wir möchten die Ergebnisse von *Jarisch* und *Zotterman*^{2a}, *Neil* und *Zotterman*^{2b} und *Whitteridge*⁶ bestätigen, daß die Venendruckänderung der adäquate Reiz für die

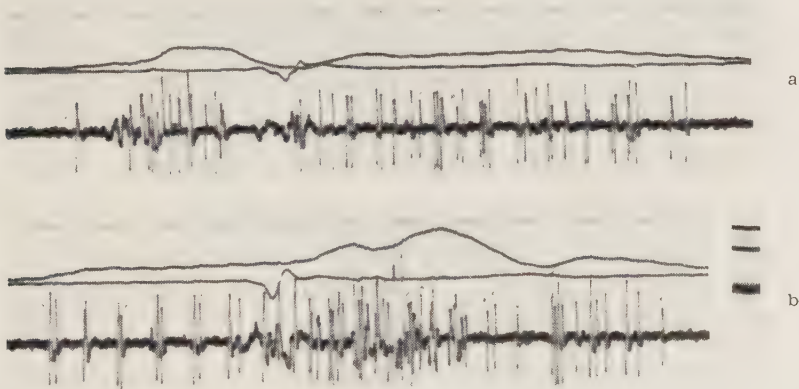


Abb. 2. Ableitungsbedingungen wie Abb. 1.
a) A-Faserimpulse (x) (1) synchron den Venendruckänderungen (V. D. = normal).
b) Venendruckeichung VD = 6 cm H₂O.

Auslösung der Signale ist. Fortlaufende Registrierung des Venendruckes unter den verschiedensten Variationen und Versuchsbedingungen, besonders nach infarktbedingten oder pharmakologisch ausgelösten Venendruckänderungen, lassen eine nahezu lineare Abhängigkeit erkennen. Wir fanden die von *Neil* und *Zotterman*^{2b} beschriebenen Impulssalven in 2 Wellen, in denen der Vorhofsdruck während der Herzrevolution rhythmisch variiert. Ein Beispiel für die Druckabhängigkeit und die Adaptation der A-Faserimpulse gelang in einer besonders glücklichen Ableitung

(Abb. 2 b). Zunahme der Aktionsstromfrequenz mit steigender Reizintensität der Druckreceptoren: starke Venendrucksteigerung nach Coronarinfarkt, beginnende Insuffizienz. (Beachte die zeitliche Verschiebung der prä-systolischen Welle in Abb. 2 a in die Systole d. Kammer!) **Schnelle Adaptation der A-Fasern.**

In einer früheren Arbeit haben wir die Charakteristika dieser A-Faserpotentiale, die allein auf Druckanstieg in der Zeiteinheit ansprechen, festgelegt. Besonders beachtenswert ist die Zunahme der Frequenz bei steigendem Druck in dem Intervall vor dem QRS-Komplex in Abb. 2 b, die sich in Doublets und Triplets von A-Potentialen zeigt. Die schnelle Adaptation dieser Fasern ist besonders charakteristisch.

Die Beziehungen zwischen den Druckschwankungen und der Impulsfrequenz haben *Adrian* und *Zotterman*¹² 1926 bereits am Skelettmuskel beschrieben. Hier wird deutlich, daß diese Receptoren auf Druckänderungen nach der Zeit ansprechen. „Sie registrieren, wenn wir so wollen, ein dem Schlagvolumen proportionales Ereignis, sind dagegen für die absolute Höhe des Venendruckes unempfindlich.“ („akkomodierender Vorhofsreceptor“, *Schäfer*⁵). Die schnelle Adaptation dieser Druck-Receptoren geht aus Abb. 2 b deutlich hervor. In der Kammersystole steigt der Venendruck langsam, aber beinahe ebenso hoch an wie in der Vorhofsystole. Steile Druckanstiege, wie *Schäfer*⁵ sie annimmt, sind also wohl nicht unbedingt erforderlich. Schon auf geringste Druckänderungen sprechen die Receptoren an, während länger anhaltender dauernder Druck (Dauerdruck auf dem Gipfel) oder pathologische dauernde Druckänderungen eine **Adaptation** dieser Fasern zur Folge hat.

Diese Receptoren sind daher nicht nur auf den Druck (P), sondern auf den Differentialquotienten des Vorhofdruckes nach der Zeit (t) empfindlich, so daß $\frac{dP}{dt}$ gilt, ein Verhalten, wie es von *Wagner*¹³ für den Carotissinus beschrieben wurde.

Das Auftreten dieser Wellen, ihre Form (Ausbildung einer Dromedarkurve) und die Zahl, sowie die Zeit des Auftretens ist weitgehend vom venösen Rückstrom abhängig und läßt sich daher besonders unter patholo-

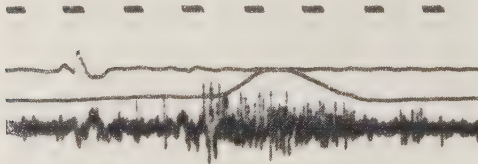


Abb. 3. Venendruckänderung nach 1 mg Belladonninsulfat i. v. Deutliche Verlagerung in die spätere Systole.

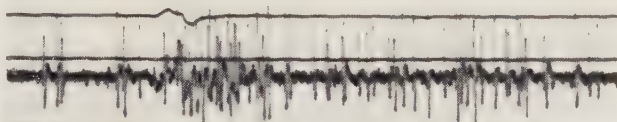
gischen Bedingungen studieren (Abb. 2 a und b). Die Verlagerung der prä-systolischen Welle in die Systole (Abb. 2 b) zeigt regelmäßig eine beginnende hämodynamische Insuffizienz an.

Die Impulssalven treten immer parallel dem Druckanstieg in den Vorhöfen auf, jedoch kann sich unter pathologischen Bedingungen, z. B. nach

Injektion von 1 mg Belladonninsulfat * i. v., das zeitliche Auftreten dieser Druckwellen ändern (Abb. 2 b und Abb. 3). Die Parallelität zwischen Druckanstieg und Impulsfrequenz bleibt trotzdem immer streng gewahrt.

Respiratorische Schwankungen sind durch Zug an den Vorhöfen rein mechanisch bedingt. Es ist daher jeder Zug an den Lungenwurzeln weitgehend zu vermeiden, die Resektion der Lungen muß möglichst hilusnahe erfolgen, wenn die größtmögliche Anzahl von Rezeptoren ausgeschaltet werden soll (von einer chemischen Ausschaltung durch Betupfen mit 1 ‰ Percainlösung haben wir abgesehen). Die Verminderung oft starker Impulsaussendungen, nach Resektion von 2 oder 3 Lungenlappen ist zweifellos durch den Ausfall von Rezeptoren in den vorhofsnahen Teilen der Lungenvenen zu erklären (Abb. 4). *Nonidez*¹¹ hat 1937 eine große Anzahl sensibler Endorgane an den Lungenvenen beschrieben. Wir können diese Befunde durch unsere Versuchsergebnisse belegen und möchten erwähnen, daß oft erst nach längerer Beobachtungszeit, etwa 20—30 Minuten nach Resektion der Lungenanteile, diese atemsynchronen Impulse verschwinden können, wahrscheinlich parallel mit dem Zugrundegehen der entsprechenden Rezeptoren.

Vor Resektion.



Nach Resektion.

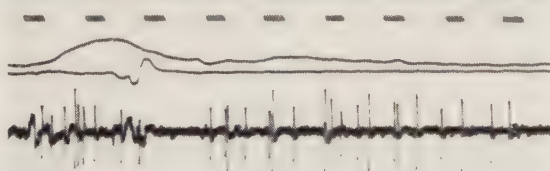


Abb. 4. Verschwinden der A-Faserimpulse der Lungenfasern nach Resektion von 2 Lungenlappen.

Über das typische Verhalten einer Lungenfaser in einer Herznervenpräparation, — das sich nicht nur im Lautsprecher relativ leicht von der Herzfaseraktivität abgrenzen läßt, ließ uns ein glücklicher Zufall einiges aussagen. Besonders eindrucksvoll ist die völlige Unabhängigkeit dieser Lungen-A-Faser-Impulse von den Venendruckänderungen, wie aus Abb. 5 hervorgeht.

Selbst stärkste Venendruckerhöhungen (5 b) bringen keinerlei Zunahme der Impulsaktivität. Einen Übergang von atemsynchroner Entladung in pulssynchrone, wie sie *Schäfer*⁵ beschrieb, konnten wir unter üblichen Versuchsbedingungen nie beobachten. Man findet manchmal, daß kurz nach

* Wir danken der Fa. Merck, Darmstadt, für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen „Bellacristin“.

Resektion der Lungenlappen noch atemsynchron reagierende Rezeptoren ihre Impulse aussenden können, bevor sie langsam absterben und dann den pulssynchronen Rhythmus frei erkennen lassen. (Ob in unserem Fall eine Anastomose zwischen Lungennerven und dem unteren Herznerven bestand, läßt sich nicht entscheiden.) Es scheint jedoch sicher, daß sehr viele Herzfaserpräparationen auch atemsynchrone Impulse führen. Venendruckschwankungen können auch durch die Kammer ausgelöst werden: durch das Tiefertreten der Ventilebene in der Kammersystole (*Schäfer*⁵). Wir können diese Beobachtung bestätigen; durch Verlagerung der Ventilebene kommt es zur Zerrung des Einmündungsgebietes der großen Venen, wodurch das kammersynchrone Auftreten großer A-Salven erklärt werden kann.

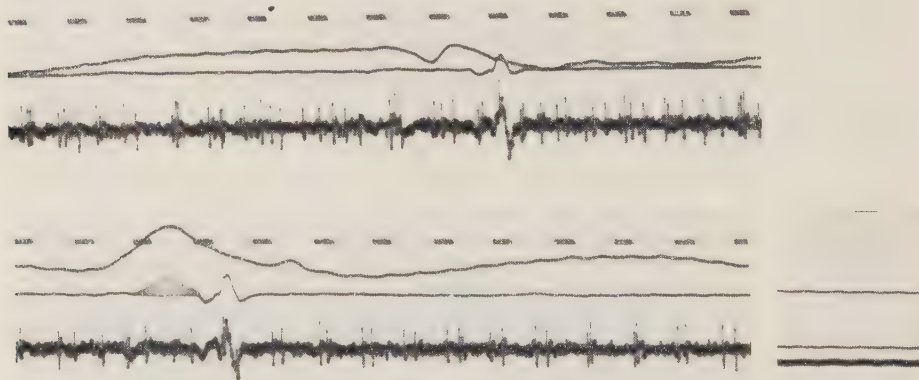


Abb. 5. Lungenfaseraktivität zeigt keinerlei Abhängigkeit von der Venendruckänderung. Venendruckeichung: 7 cm H₂O.

Die atemsynchrone Periodik der Herznervenimpulse ist zweifellos — wie auch schon *Schäfer*⁵ vermutete, — durch atembedingte Füllungsschwankungen des Vorhofes verursacht. Bei geöffnetem Brustkorb sind mechanische Atembewegungen nicht ganz zu vermeiden, obwohl jede geringste Zerrung oder Verziehung der Vorhöfe peinlich genau während des Versuches vermieden wurde (*Zotterman*). Die Ableitungen von *Whittridge*⁶ am Halsvagus (also bei ungeöffnetem Thorax) scheinen uns zu bestätigen, daß der operativ zwar recht große Eingriff nach einer genügenden Wartezeit keine Beeinflussung der Potentiale mehr hervorruft (*Schäfer*⁵).

Bei respiratorischen Schwankungen treten auch VH-Druckänderungen auf, die rein mechanisch durch die veränderte Lungenfüllung bedingt sind. (Die Lungenfaser jedoch reagiert umgekehrt nicht auf Änderungen des Venendruckes. Abb. 5). Geringe Verschiedenheiten des Verhaltens der großen A-Fasern, die vom rechten oder linken Vorhof stammen, beruhen auf der Seitenverschiedenheit der VH-Füllung rechts oder links mit der Atmung.

Beim Abklemmen der venösen Zufuhr verschwinden diese hohen A-Spikes und kehren erst bei der Freigabe der Blutzufuhr, dann jedoch schlagartig wieder. Daß dies weitgehend von den exakten Versuchsbedingungen abhängig ist, zeigen die überzeugenden Kurven von *Zotterman*².

Das Verhalten dieser Druckreceptoren erinnert stark an das des Aorten-*nerven*, der den Idealfall eines reinen Druck-Rc, mit typischem Rhythmus darstellt. (Die veränderten Wandverhältnisse: starres Rohr der Aorta gegenüber den Vorhöfen seien außer Acht gelassen.) Dieser Nerv hat allerdings den Vorzug, daß er wahrscheinlich nur druckleitende Fasern führt, so daß eine Vermengung mit anderen Impulsen fehlt. Es kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß nicht Impulse geringerer Amplitude und ungefähr gleichen Rhythmus einfach verdeckt sind.

Bezüglich der Frage des adäquaten Reizes, der die Receptoren erregt, sei an den Einwand von *Dawes*⁷ erinnert, daß die großen Fasern nur auf Druck ansprechen, jedoch gerade Druck einen jeden Nerven erregt. Auch Nerven, die normalerweise nur auf Dehnung, auf Temperatur —, und Stoffwechseländerung reagieren, werden unter Umständen auf Druck ansprechen. Nun konnten jedoch *Zotterman* und *Hensel*¹⁴ nachweisen, daß zwar Druckfasern auf Kältereize reagieren können, jedoch Kältefasern niemals auf Druckreize ansprechen.

Ohne uns in teleologische Betrachtungen verlieren zu wollen, glauben wir aber doch auf Grund unserer eigenen Beobachtungen und derjenigen von *Jarisch* und *Zottermann*, *Neil* und *Zottermann*², *Whitteridge*⁶ und *Pain-tal*¹⁵ die venöse Druckänderung als den adäquaten Reiz für diese A-Fasern als gesichert annehmen zu dürfen. Dafür sprechen folgende Versuchsergebnisse:

Abklemmen der Cavae (Abnahme der Spikes)

Abklemmen der Art. Pulmonalis (Zunahme der Spikes) (*Jarisch* und *Zotterman*²),

während eine Erhöhung des arteriellen Druckes keinerlei Aussendung dieser A-Impulse hervorruft.

Abb. 6 zeigt die Impulsaussendung von vorwiegend A-Fasern unter verschiedenen arteriellen Drucken von 120 und 50 mm Hg. (a und b). Der

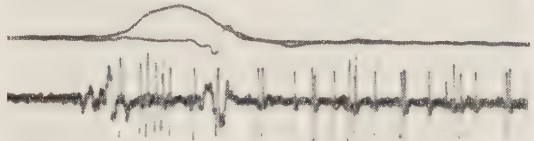


Abb. 6 a. Mitteldruck = 120 mm Hg.

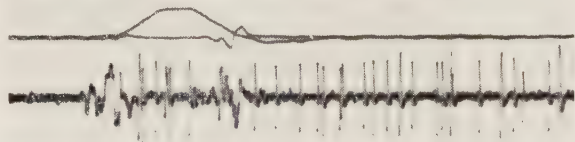


Abb. 6 b. Art. Mitteldruck = 50 mm Hg (nach Parpanit 10 mg i. v.).

* Wir danken der Fa. Geigy, Basel, für die freundliche Überlassung von Versuchsmengen.

Venendruck bleibt annähernd konstant infolge besonderer Versuchsbedingungen, so daß die günstige Situation eintritt, daß bei gleichbleibendem Venendruck der arterielle Druck abfällt. (Mechanische Auslösung etwa durch Abklemmen der Aorta descendens sollte nur bei fortlaufender Kontrolle des Venendruckes vorgenommen werden.) Wir glauben, den Widerspruch zu der Angabe von Schäfer⁵, daß auch eine Erhöhung des art. Blutdruckes, z. B. nach Abklemmen der Aorta desc. praktisch das gleiche Bild hervorrufe wie eine Erhöhung des venösen Einstromes, klären zu können. 1. fand keine gleichzeitige Venendruckregistrierung statt, die den evtl. erhöhten Druck angezeigt hätte und 2. können mechanische Eingriffe leicht einen Zug an den Vorhöfen verursachen, wodurch die Aussendung der A-Impulse bewirkt wird. Wir haben ähnliches beim Abklemmen der beiden Cavae mehrfach erleben müssen, da technisch bei der Kleinheit der Präparate ein Arbeiten ohne geringste Berührung oder Zug der Vorhöfe beinahe ausgeschlossen ist. Man denke bloß an die atemsynchrone A-Faserentladung der Vorhöfe, an die Schwankungen infolge veränderter Lungenfüllung, oder die kammersynchrone Entladung durch Tiefertreten der Ventilebene in der Kammersystole.

Wir können also die Ergebnisse von Whitteridge⁶, die er bei Einzelfaserableitung am Halsvagus gewonnen hat, in der herznahen funktionellen Mehrfaserpräparation bestätigen. Daß eine Einzelfaserpräparation mit dem dazugehörigen Rezeptor, der verschiedenen Bedingungen unterworfen werden kann, den Idealfall elektrophysiologischer Untersuchungen darstellt, braucht wohl nicht betont zu werden. Dies wird aber vorläufig für die afferenten Herznervenimpulse ein Wunschtraum bleiben. Ein großer Nachteil der Ableitung vom Halsvagus, so bestechend die elegante Technik auch ist, — sehen wir in der Schwierigkeit festzustellen, woher die Impulse stammen, wenn sie nicht typische Periodik wie etwa die respiratorischen Fasern aufweisen. Wie kompliziert die Verhältnisse liegen, zeigt die Tatsache, daß es Paintal¹⁵ gelang, allein 116 verschiedene afferente Vagusfasern nach ihrer Leitungsgeschwindigkeit zu differenzieren. Wir müssen also in praxi wohl zu der früheren Technik zurückkehren. Auch bei der Untersuchung der Aortendruck-rc. hat es sich bewährt, möglichst ohne Überlagerung durch andere Impulse zu registrieren. Einfachere rhythmische Aktivität läßt sich eben schwer unter komplizierten Rhythmen erkennen. So ist es verständlich, daß zuerst die typische Periodik der pulmonalen Dehnungsfasern erkannt wurde. Leider macht uns das Herz die Ableitung nicht so leicht, wie der Aortennerv. Die Erkennungsmöglichkeiten und Charakteristika dieser I. Gruppe von Fasern, den A-Fasern, sind also folgende: Große Potentiale von A-Fasern mit einer Faserdicke von ca. 9μ entsprechend der von Paintal⁵ angegebenen Leistungsgeschwindigkeit von 20 ± 5 m/sec. Die Rezeptoren liegen im rechten und linken Vorhof an der Einmündung der großen Venen. Die Impulsaussendung dieser Fasern verläuft meist in zwei, manchmal, besonders unter pathologischen Bedingungen in drei Wellen entsprechend den Venendruckänderungen (Neil und Zotterman^{2b}); a-, c- und v-Welle können unterschieden werden. Es handelt sich also um echte Druckrezeptoren, da sie rhyth-

mische Aktivität entsprechend den VH Druckänderungen zeigen. Ihre zeitliche Zuordnung zu bestimmten Phasen der Herzdynamik (Relation zum EKG und Venendruck, die simultan mitregistriert wurden) stimmt damit überein. Ein spezifisches Charakteristikum scheint ihre sehr schnelle Adaptation zu sein. Die Rc.en zeigen eine deutliche Zunahme der Aktionsstromfrequenz mit steigender Reizintensität, wie sie von *Adrian* und *Zotterman*¹⁶ für Druck-Receptoren des Muskels bereits 1916 sicher gestellt wurde. Der adäquate Reiz der A-Receptoren ist offenbar nicht der absolute Druck, sondern der Differentialquotient nach der Zeit. Dafür spricht besonders die schnelle Adaptation (s. Abb. 2) bei konstantem Druck. Dieses Verhalten ist auch für das Reglersystem im arteriellen Kreislauf von *Wagner*¹³ angenommen worden. Ähnlich wie beim Skelettmuskel, der in den Golgischen Sehnenorganen, d. h. in Serienschaltung zu den Muskelfasern, Spannungsreceptoren besitzt, können wir für den Vorhofsmuskel Druck-Rc. annehmen, die in Serie zu den kontraktiven Strukturen liegen und auf Spannungsänderungen innerhalb der Muskelwand ansprechen. Entsprechend ihrer Anordnung können sie bei Kontraktion und bei Zug erregt werden. Welche Strukturen wir im Herzen den Sehnen des Muskels zuzuordnen haben, ist allerdings unklar. Jedenfalls können wir auf Grund unserer Befunde annehmen, daß nicht die Längenänderung, sondern die Spannungsänderung und speziell der Spannungszuwachs den eigentlichen Reiz für diese A-Receptoren darstellen. Obgleich wir das Volumen nicht registriert haben, so ist doch sicher, daß die Volumänderungen bei Vorhofskontraktion und Vorhofsfüllung gegenseitig verlaufen. Wenn nun die A-Impulse in beiden Fällen vermehrt aufgetreten sind, so können nur die in beiden Fällen gleichsinnigen Druckänderungen ihre Ursache sein (*Reichel*¹⁶).

II. Venöse B-Fasern

Neben diesen dominierenden A-Fasern, glauben wir unter besonders günstigen Bedingungen auch kleinere venöse B-Impulse im Aktionsstrombild analysieren zu können. Sie dürften den von *Whitteridge* und *Paintal*¹⁵ beschriebenen entsprechen. Ihre Charakteristika sind nur: Ursprung im rechten und linken Vorhof (*Nonidez*¹¹).

Die B-Impulse, deren Amplitude niedriger ist als die der A-Receptoren, laufen in dünneren B-Fasern zentralwärts. Sie scheinen eine höhere Reizschwelle zu besitzen als die A-Receptoren.

Diese B-Impulse scheinen stark abhängig vom venösen Rückstrom — daher auch in gewissem Sinne von der Atmung — und treten vorwiegend in der Zeit der späten systolischen Venendruckwelle hervor. Sie zeigen zeitlich eine gewisse Zuordnung zu der v.-Welle der A-Fasern, wie dies auch *Whitteridge*⁶ beschrieben hat. Besonders deutlich läßt sich auch in dieser Vielfaserpräparation die deutliche Inzisur der B-Faseraktivität vor Eintreten der a-Welle (gewöhnlich synchron mit der P-Zacke im EKG) erkennen. Der adäquate Reiz für diese B-Receptoren scheinen Dehnungs- oder Wandspannungsänderungen zu sein, da sie sich verhalten, als lägen sie parallel zu dem kontraktiven Element geschaltet (*Whitteridge*⁶).

Unter extremen Versuchsbedingungen tritt die B-Faseraktivität zutage. Es findet sich also eine deutliche Zunahme der unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen von den großen A-Impulsen überlagerten B-Salven bei zunehmender Wandspannung des Vorhofes, die besonders schön hervortritt, wenn der Venendruck niedrig bleibt (Abb. 8). Diese

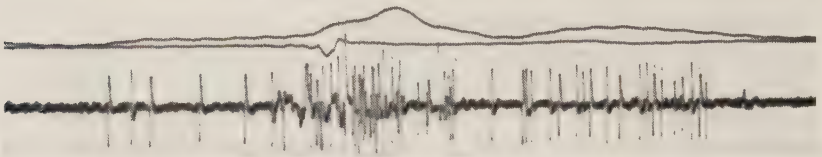


Abb. 7. A- und B-Faseraktivität. Beachte das Einsetzen der A-Impulse mit dem Venendruckanstieg und die deutliche Incisur der B₁ (.) Impulse vor dem Einsetzen einer neuen a-Welle.

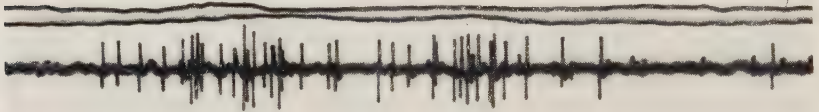


Abb. 8. Zeigt vermehrte B-Aktivität bei Arrhythmie und Vorhofsstauung, bei gesenktem Venendruck! (10 mg Belladonna i. v.).

Receptoren sprechen also auf Volumenänderungen an und können als Rückmelder des Füllungszustandes, als eine Art von Füllungskontrolle interpretiert werden. Sie zeigen eine wesentlich langsamere Adaptation als die A-Fasern und haben eine höhere Reizschwelle.

Diese Receptoren verhalten sich analog den Muskelspindeln: sie sprechen nur auf Dehnung an, in den afferenten Nervenfasern läuft daher die Meldung über Volumenänderungen.

Nach Untersuchungen an 20 Katzen möchten wir die Annahme von 2 verschiedenen Typen sensibler Endorgane auch für das Herz bestätigen und folgendermaßen nach *Wagner** schematisieren:

Mechanoreceptoren
des Vorhofes in Analogie zum Skelettmuskel (n. *Matthews*).

A₁ A₂-Rc.

Druck- od. Spannungs-rc.
registrieren Druckänderungen,
wirken als Spannungsmesser, liegen
in Serienschaltung zum kontraktilen
Element, sind isometrische Kontrollstellen
für die mechanische Kraftentwicklung
des Herzens.

B₁ B₂-Rc.

Dehnungs-rc.
registrieren Volumenänderungen
wirken als Füllungskontrolle, liegen
in Parallelschaltung zum kontraktilen
Element, Füllungskontrollstelle.

Die anatomische Eigenart und funktionelle Beanspruchung des Herzens lassen diese beiden Systeme der Mechanoreceptoren und ihrer Meldungen nur schwer getrennt erfassen.

Während der Skelettmuskel seine isometrischen Kontrollstellen, die Kraft und Spannung rückmelden, allein in den Sehnen lokalisiert hat und die Dehnungskontrollorgane an der Stelle der größten Längenänderungen, ist bei dem Hohlorgan und der syncytialen Verflechtung der Herzmuskelfasern eine solche Differenzierung nur funktionell möglich. Das zeitliche Ineinandergreifen von isometrischer Kontraktion und von Füllungsschwankungen muß notgedrungen in der Rückmeldung zu Überlagerungen führen. Zeitliche und räumliche Summation machen die Analyse des Aktionsstrombildes manchmal unmöglich. So ist die Erkennung des zugrundeliegenden Prinzips naturgemäß erschwert, und nur extreme Variationen der Versuchsbedingungen ermöglichen eine selektive Betrachtung der einzelnen Komponenten.

Zusammenfassung

An 20 Katzen wurde das Verhalten afferenter Herznervenimpulse unter verschiedensten Versuchsbedingungen in der herznahen Ableitung untersucht. Die Existenz der A-Fasern, die Zunahme der Frequenz der Impulse mit steigendem Venendruck, wie sie *Neil* und *Zotterman*^{2b} fanden, wurde bestätigt. Es fand sich nicht nur eine nahezu lineare Abhängigkeit der Impulsfrequenz von den Druckänderungen der Vorhöfe⁴, sondern auch eine sehr schnelle Adaptation der Receptoren. Diese sind daher nicht auf den Druck allein, sondern auch auf den Differentialquotienten des Druckes nach der Zeit empfindlich. Diese Receptoren sind Mechanoreceptoren, die — in Analogie zu den Golgischen Sehnenorganen — nur Druck- oder Spannungsänderungen registrieren. Sie erstatten Rückmeldung über die mechanische Kraftentwicklung im Herzen.

Die Existenz und das Verhalten der venösen B-Fasern wird in einer Herzfaserpräparation untersucht. Diese müssen von Dehnungs-Receptoren des Vorhofes stammen, die den isotonen Kontrollstellen des Skelettmuskels entsprechen. Sie reagieren vorwiegend auf Volumenänderungen der Vorhöfe und stellen eine Füllungskontrolle dar. Sie adaptieren langsamer als die Druckreceptoren. Beide Systeme könnten daher die Rückmeldung der Herzarbeit in den vagalen afferenten Vagusfasern vom Typ der A- und B-Fasern sichern.

Summary

The afferent impulses of vagal nerve branches running from the auricles of the heart on both sides have been studied by recording the action potentials of the nerve, simultaneously with the EKG and the venous pressure. The frequency of the A-fibre impulses rises with increasing auricular pressure. On the peak of auricular pressure the frequency declines to zero. On the descending branch of the pressure curve, no A-impulses could be detected. The resting smaller potentials are attributed to B-fibres.

Résumé

L'auteur étudia les impulsions afférentes des branches du nerf pneumogastrique partant des deux côtés des auricules du cœur, ceci par l'enregistrement simultané du potentiel d'action du nerf, de l'électrocardiogramme et de la tension veineuse. La fréquence des impulsions des fibres-A augmente proportionnellement à la tension dans les auricules. Au maximum de la tension auriculaire, la

fréquence arrive à zéro. Des impulsions-A ne purent être observées le long de la branche descendante de la courbe de tension. Les potentiels plus petits restant sont attribués aux fibres-B.

Schrifttum

- 1 Wagner, R., *Klin. Wschr.* **31/32** (1950): 527 — *ders.*, *Naturwiss.* **6** (1950): 128 — 2a Jarisch, A. und Y. Zotterman, *Acta physiol. Scand.* **16** (1948): 31 — 2b Neil, E. und Y. Zotterman, *Acta physiol. Scand.* **20** (1950): 160 — 3 Amann, A. und H. Schaefer, *Pflügers Arch.* **246** (1943): 757 — 4 Struppler, A., Über afferente Herznervenimpulse beim künstlichen Coronarinfarkt; *Med. Mschr.* **3** (1955): 155; *ders.*, Impulses of afferent heart fibres, *Acta physiol. scand.*, i. Druck — 5 Schaefer, H., *Erg. Physiol.* **46** (1950): 71 — 6 Whitteridge, D., *J. Physiol.* **107** (1948): 496 — 7 Dawes, G. S., *J. Pharmacol.* **89** (1947): 325 — 8 Kraye, O. und G. H. Acheson, *Physiol. Rev.* **26** (1946): 383 — 9 Wetterer, E., *Zschr. Biol.* **101** (1943): 332 m — 10 Wetterer, E. und H. Pieper, *Zschr. Biol.* **105** (1952): 49 — 11 Nonidez, J. F., *Amer. J. Anat.* **61** (1937): 203 — 12 Adrian, E. D. und Y. Zotterman, *J. Physiol.* **61** (1926): 151 — 13 Wagner, R., Monographie; im Druck — 14 Hensel, H. und Y. Zottermann, *J. Physiol* **115** (1951): 16 — 15 Paintal, A. S., *J. Physiol.* **121** (1953): 182

*Aus dem Physiolog. Institut der Martin Luther-Universität Halle/Saale
(Direktor: Prof. Dr. B. Lueken)*

Beeinflussung der Reticulocytenzahl durch Reizung vegetativer Nervenstämmе in der Bauchhöhle des Kaninchens

Von Paul-Gerhard Linke

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 25. November 1954

Einleitung

In einer früheren Mitteilung¹⁹ konnte gezeigt werden, daß nach Reizung verschiedener vegetativer Nervenstämmе in der Bauchhöhle des Hundes eine kurzdauernde Erhöhung der Zahl der jugendlichen roten Blutzellen im peripheren Blut auftritt. Da die meisten Versuche zur Klärung des nervös-humoralen Mechanismus der Erythropoese am Kaninchen durchgeführt wurden, schien es wünschenswert, auch bei diesem Tier systematische Reizversuche an den Stämmen des vegetativen Nervensystems durchzuführen und dabei als Maß der veränderten Erythropoese die Veränderung der Reticulocytenzahl zu verfolgen. Entsprechend den Befunden verschiedener Untersucher wie *Hayashida*¹⁰, *Morikawa*²⁰, *Hoff*¹², *Beer*^{2, 3}, *Ruhenstroth-Bauer*²⁵ begannen wir mit der Reizung der vegetativen Nervenstämmе der Bauchhöhle.

Methodik

Zu unseren Versuchen nahmen wir junge Kaninchen (Alter 4—6 Monate), die einer inhomogenen Zucht entstammten. Dabei konnten die von *Ruhenstroth-Bauer*²⁶ bei Aderlaßreticulocytosen beschriebenen unterschiedlichen Reaktionstypen bei Kaninchen verschiedener Rasse nicht beobachtet werden. In der Mehrzahl der Versuche wurden die Tiere mit Aethyl-Urethan (1,2—1,4 g/kg) narkotisiert, kurzdauernde Eingriffe fanden in Evipan-Aetherrausch statt. Die Operationen zur Freilegung der Nervenstämmе erfolgten unter sterilen Bedingungen bei Vermeidung größerer Blutverluste, um die durch den Eingriff bedingten Änderungen der Blutzusammensetzung so gering wie möglich zu halten. Leerversuche bei gleicher Narkose und Operation verursachten keine merkbaren Veränderungen des roten Blutbildes, nur die Leukocytenzahlen zeigten die bei Narkose und Laparatomie bekannten Verschiebungen. Die Versuche dauerten 5—10 Stunden, die Rektaltemperatur wurde dabei konstant auf 38 °C gehalten.

Die für die häufigen Bestimmungen notwendigen Blutmengen wurden durch Punktion der im oberen Drittel des Oberschenkels freigelegten Venae femorales gewonnen. Der Anteil an Knochenmarkblut war in dem Mischblut aus der ganzen Extremität noch so groß, daß bei gleichzeitiger Entnahme aus beiden Gefäßen eine signifikante Vermehrung unreifer roter Zellelemente auf der gereizten Seite bei Beginn einseitiger Reizung zu erkennen war. Die Zählung der Reticulocyten (R.), sowie die Ermittlung der anderen Blutzellwerte geschah wie in der ersten Mitteilung¹⁹ beschrieben. Die durch den methodischen Fehler bedingte Streubreite lag bei uns im Gegensatz zu *Ruhenstroth-Bauer*²⁵ unter 15 ‰, da die jungen Tiere unseres Versuchstierstammes höhere R-Ruhezahlen (25 bis 60 ‰) zeigten, als in der Literatur beschrieben wird und der relative Fehler dadurch kleiner wurde. Die Spontanschwankungsbreite der R-Werte ist auch bei Kaninchen unter Ruhebedingungen geringer als der methodische Fehler, wovon wir uns durch einige Leerversuche unter gleichen Bedingungen überzeugten. Als Maß für die Veränderung der Erythropoese gaben wir ebenso wie *Beer*²⁻³ und *Ruhenstroth-Bauer*²⁵ die relative R-Zahl in ‰ des Ausgangswertes bei der Besprechung der Versuchsergebnisse an. In den Abbildungen dagegen wurde zur Vereinheitlichung der jeweilige Ausgangswert = 0 gesetzt und die R-Steigerung in absoluten Werten auf der Ordinate aufgetragen.

Die Reizversuche und Blutentnahmen wurden in der gleichen Form wie früher¹⁹ beschrieben durchgeführt und dabei folgende Nerven des Bauchraumes untersucht: Rechter und linker N. splanchnicus major, sympathischer Lumbalgrenzstrang, sympathische Geflechte des Leberhilus, Milznerv, sowie Vagusstämmen unterhalb des Zwerchfells. An den einzelnen Nerven wurden jeweils Reizungen des intakten Nervenstammes und nach vorheriger Durchschneidung solche des peripheren oder zentralen Stumpfes ausgeführt. Außerdem erfolgten Kontrollreizungen an Tieren mit ausgeschalteten Nebennieren oder nach Milzexstirpation. Die Reizungen durch langdauernde Kondensatorentladungen (30 msec.) wurden dem jeweiligen Nerven über eine modifizierte Ag-AgCl Ludwig-elektrode, die durch Paraffinöl gegen Gewebsflüssigkeit geschützt war, zugeführt. Die Reizfrequenz von 15/sec. wurde mit einer Reizstärke von 1–3 Volt an der Elektrode und in Serien von 1 min. Dauer während einer Reizperiode 15 mal mit jeweils 30 sec. Pause zwischen zwei Reizserien angesetzt. Da die durch Reizung veränderten Blutwerte in vielen Fällen bald wieder zu den Ausgangswerten zurückkehren, war es durch die benutzte Narkose und die Art der Präparation möglich, am gleichen Tier denselben Nerven mehrmals bzw. verschiedene Stämme des vegetativen Systems nacheinander zu reizen. Mehrfache Wiederholung der Reizungen an verschiedenen Tieren sollte dabei vor Täuschungen durch zu kleine Versuchsreihen (*Ruhenstroth-Bauer*²⁵) schützen. Im folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen geschildert und nähere Angaben über die Zahl der durchgeführten Versuche gemacht; insgesamt wurden 234 Versuche an 133 Tieren ausgewertet.

Befunde

1. Reizung des Nervus splanchnicus major.

Da durch Splanchnicusreizung langdauernde Effekte zu erzielen sind, wurden die Tiere dieser Versuchsgruppen unter sterilen Bedingungen in Evipan-Ätherkurznarkose operiert und nach der Reizung die Bauchhöhle durch Schichtnaht verschlossen. Die Mehrzahl der Blutentnahmen erfolgte am wachen Tier in Abständen, bis zu 60 Stunden nach der Reizperiode. Dabei wurde während der Narkose das Blut aus der freigelegten V. femoral. und später am wachen Tier aus der Ohrvene entnommen. Es war in Übereinstimmung mit *Ederstroem*⁷, *Eifert*⁸, *Reichel* und *Monasterio*²⁴ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Entnahmearten festzu-

stellen, im Gegensatz zu Befunden bei kleineren Labortieren, bei denen größere Unterschiede in der Zusammensetzung des peripheren und zentralen Blutanteils bekannt sind.

Die Bauchhöhle wurde durch Rippenrandschnitt geöffnet und der N. splanchn. unmittelbar nach seinem Durchtritt durch das Zwerchfell schonend freipräpariert und auf die Elektrode gebracht. Bei Reizung des rechten undurchschnittenen N. splanchn. (7 Versuche) glichen die Effekte in der Größenordnung und dem Zeitverlauf den bei Reizung des intakten linken N. splanchn. erhaltenen (41 Versuche). Reizungen am peripheren Stumpf des Nerven nach vorheriger Durchschneidung führten wir wegen der besseren Zugänglichkeit nur auf der linken Seite durch (16 Versuche). Zwei Kontrollversuche außerhalb dieser Reihe, wo bei gleicher Operation der Nerv durchschnitten, aber nicht gereizt wurde, zeigten keinerlei Veränderungen der R-Zahl. Die Reizeffekte am undurchschnittenen und durchschnittenen Nerv unterschieden sich im Effektablauf kaum. Alle erfolgreichen Reizungen führten zu R-Steigerungen zwischen 140—300 % der Ausgangslage

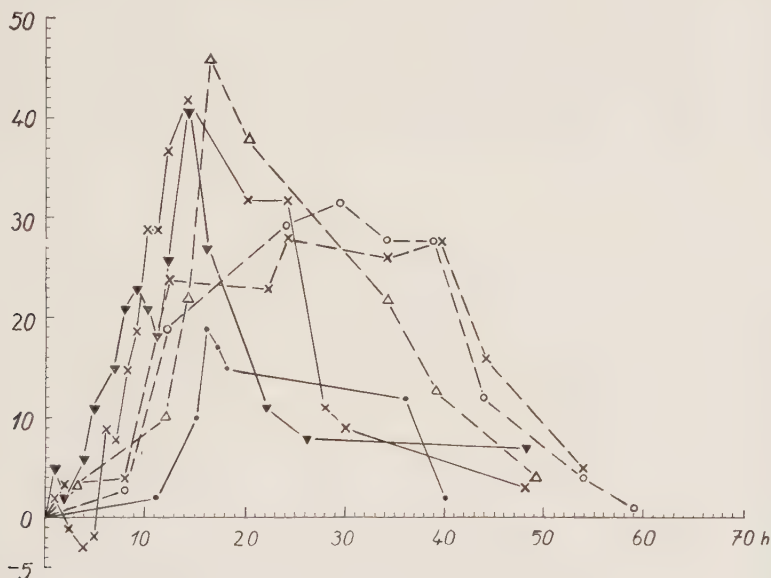


Abb. 1. Verlaufskurven bei Reizung des N. splanchnicus maj. am Kaninchen. Ordinate: Absolute Retikulocytenvermehrung in ‰. Ausgangswert = 0. Abszisse: Zeit nach der Reizung in Stunden. Effekte bei Reizungen am undurchschnittenen Nerven — Versuch 9, 15, 3, 51 ×; Versuch 16, 12, 4, 51 ▼; Versuch 42, 11, 7, 51 •; Effekte bei peripherer Reizung der durchschnittenen Nerven ---- Versuch 134, 1, 12, 52 ○; Versuch 135, 1, 12, 52 ×; Versuch 138, 4, 12, 52 Δ.

(Durchschnittswerte 195 bzw. 210 ‰). Dabei wurden auch zahlreiche Normoblasten, die im Ruhezustand nur in geringer Zahl im Kaninchenblut zu finden sind, ausgeschwemmt. In Abb. 1 sind einige typische Verlaufskurven beider Versuchsreihen aufgetragen. 3—11 Std. (Durchschnitt 7,2 Std.) nach der Reizung kommt es zu einem signifikanten Anstieg. Die Höchstwerte werden bei Reizung des intakten Nerven 12—18 Std. nach der Reizung erreicht, der Abfall auf den Ausgangswert ist nach 30—40 Std. beendet. Die

typische Effektabläufe aus beiden Versuchsgruppen. Schon nach 5 min ist eine starke Steigerung der R-Werte sichtbar, die Maximalwerte werden am Reizende nach 25 min gemessen, und nach 80—100 min ist bei Reizung des intakten Geflechts der Ausgangswert wieder erreicht (Durchschnitt 87 min). Bei Reizung des peripheren Stumpfes ist der Effekt dagegen schon nach 40—50 min abgelaufen.

3. Reizung des Milzhilusgeflechts.

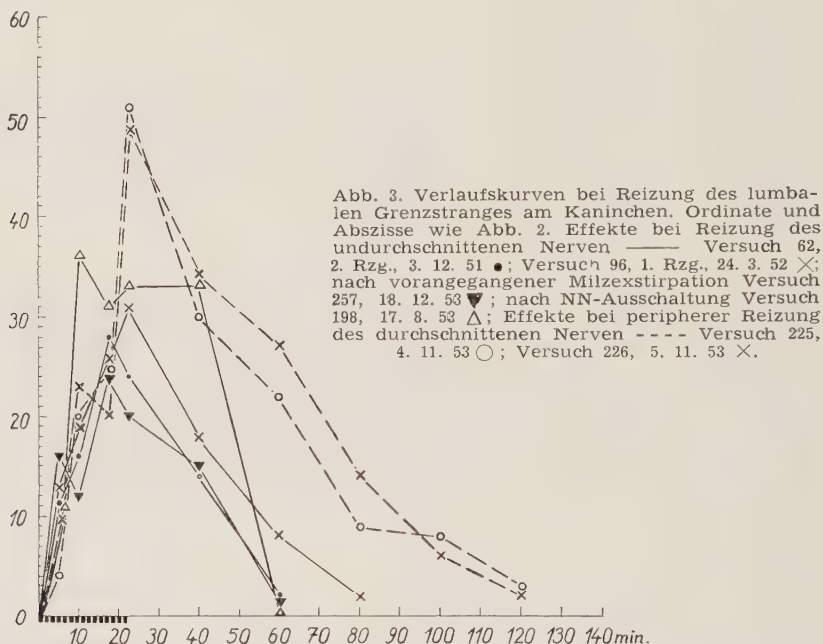
Bei 10 Kaninchen wurden nach Bauchmittelschnitt die Milzhilusgefäße unter Schonung der Nerven freipräpariert und gemeinsam auf eine große Ludwig-Elektrode gebracht. Außer einem geringen R-Anstieg bei einem Tier blieben alle 10 Reizungen erfolglos.

4. Reizung des sympathischen Lumbalgrenzstranges.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle, Verschiebung der Därme und schonender Präparation der großen Gefäße konnten die Grenzstränge vom Nierenhilus bis zum Abgang der Aa. iliacae gut dargestellt werden. Die Elektroden lagen jeweils zwischen den beiden benachbarten Ganglien an einem gewünschten Segment, bei Reizung der durchschnittenen Nerven befand sich die Schnittstelle ein Segment oberhalb des Reizortes. Nach Reizung des rechten und linken Grenzstranges wurden keine Effektunterschiede gefunden, so daß im folgenden die an beiden Seiten gewonnenen Ergebnisse zusammen aufgeführt werden.

Es wurden insgesamt 88 Reizungen an 39 Tieren ausgeführt, 65 am undurchschnittenen Nerven und 23 nach Durchschneidung. Alle Lumbalsegmente zeigten ähnliche Reizeffekte ohne merkbare Unterschiede. Reizung der Segmente L 2—7 führte aber anscheinend am sichersten zu guten Effekten. 15 Reizungen blieben ohne Erfolg. Durch die große Zahl der Reizversuche bedingt, ist am Grenzstrang eine etwas größere Verschiedenheit der einzelnen Effektgrößen und Kurvenverläufe zu beobachten. Es konnte aber auch hier ein typischer Verlauf festgestellt werden, der in Abb. 3 an einigen Beispielen bei Reizung des intakten und durchschnittenen Nerven dargestellt ist. Bei erfolgreichen Grenzstrangreizungen wurden R-Vermehrungen auf 150—200 % der Ausgangswerte beobachtet. Nach schnellem Anstieg, der 5 min-Wert ist schon deutlich vermehrt, wird das Maximum meist am Ende der Reizperiode nach 25 min erreicht. 60—80 min nach Reizbeginn ist der Effekt dann nach allmählichem Abfall wieder abgeklungen. Die mitabgebildeten Beispiele von Versuchen nach Milz- oder NN-Exstirpation (3 bzw. 6 Versuche) zeigen keinen abweichenden Verlauf. Bei mehrfacher Reizung des gleichen Nerven mit verschiedenen Reizstärken konnte eine Abhängigkeit der Effektgröße von der Reizstärke festgestellt werden. Es verändert sich dabei entsprechend die absolute Zahl der gezählten R, nicht aber der zeitliche Verlauf der Kurven. Nach wiederholter Anwendung der gleichen Reizstärke wurden die Effekte schließlich immer kleiner. Vielleicht kann darin der Ausdruck einer gewissen Knochenmarkerschöpfung erblickt werden. Auch bei Grenzstrangreizung konnten

wir stärkere Normoblastenausschwemmungen besonders bei sehr jungen Tieren beobachten, sie folgten im allgemeinen den Verläufen der R-Kurven. Reizung des peripheren Stumpfes nach Durchschneidung der Nerven führt zu etwas höheren Effekten (150—300 %) als die des intakten Nerven. Überdies war bei etwa der Hälfte der Versuche dieser Reihe 60 min nach



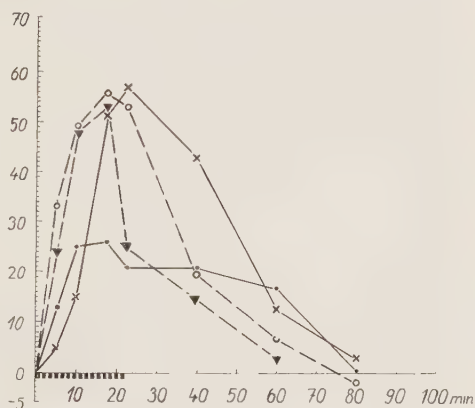
Reizbeginn der Effekt noch nicht abgeklungen, die Ausgangslage wurde vielmehr erst nach ca. 100 min wieder erreicht. Sonst gleicht aber der Verlauf dem bei Reizung des undurchschnittenen Grenzstranges gewonnenen. Wie bei der Splanchnicusreizung wurden auch bei dieser Versuchsreihe die NN ausgeschaltet. Bei 6 derartigen Versuchen mit Reizung des undurchschnittenen Grenzstranges, sowie 3 Versuchen am durchschnittenen Nerven blieb der Effektverlauf praktisch unverändert. 3 Reizversuche nach vorangegangener Milzexstirpation zeigten ebenfalls unverändert positive Reizeffekte.

5. Reizung der Nn. vagi am Oesophagus unterhalb des Zwerchfells.

Nach Mittelschnitt am Oberbauch wurde der Magen heruntergezogen und nach Spaltung des Peritonealüberzuges der linke oder rechte Vagus auf dem Oesophagus oberhalb der Cardia freipräpariert. Nach Anbringen der Elektrode wurde die Bauchhöhle provisorisch verschlossen und wie üblich der Reizeffekt bei Blutentnahme aus der V. femoral. verfolgt. Es wurden 19 Reizversuche an 10 Tieren durchgeführt, davon 12 Reizungen am undurchschnittenen Vagus und 7 Reizungen am durchschnittenen Nerven, 5 Reizungen (3 und 2) blieben erfolglos. Die durch Reizung hervorgerufene Reticulocytose beginnt sofort, so daß schon nach 5 min deut-

lich vermehrte R-Zahlen gemessen werden. Am Ende der Reizung nach 20—25 min wird gewöhnlich der Höchstwert erreicht (s. Abb. 4). Dieser lag bei 170—400 % bei Reizung des intakten bzw. 140—350 % beim durchschnittenen Nerven. Die Normoblastenvermehrungen bewegten sich zwischen 3 und 10 ‰, sie folgten in allen Fällen der Bewegung der Reticulocyten. Der Abfall der R. ist in allen Versuchen nach 60—80 min beendet. Ein entscheidender Unterschied der Effektgröße und des Zeitverlaufs der Versuche am intakten oder durchschnittenen Vagus besteht nicht. Nach Durchschneidung scheint die Steigerung allerdings etwas schneller abzuklingen, wie wir auch früher bei vergleichbaren Hundeversuchen beschrieben haben. Auch zwischen den Ergebnissen bei Reizung des rechten oder linken Astes bestand kein Unterschied. NN Ausschaltung in 3 Versuchen änderte ebenfalls den Effektablauf nicht.

Abb. 4. Verlaufskurven bei Reizung des Oesophagus-vagus beim Kaninchen. Ordinate und Abszisse wie Abb. 2. Effekte bei Reizung des undurchschnittenen Nerven — Versuch 159, 14. 5. 53. ●; Versuch 160, 20. 5. 53. ×; Effekte bei peripherer Reizung des durchschnittenen Nerven - - - Versuch 157, 11. 5. 53. ○; Versuch 168, 26. 6. 53. ▼.



6. Verhalten der übrigen zellulären Bestandteile des Blutes.

In allen Versuchen wurden in den gleichen Zeitabständen, die aus den R-Kurven ersichtlich sind, auch die Erythrocyten sowie Leukocyten gezählt und letztere differenziert. Größere Ery-Verschiebungen wurden nicht gefunden, nur bei längerdauernden Versuchen sank gegen Versuchsende, bedingt durch die zahlreichen Blutentnahmen, der Ery-Wert meßbar. Somit können Wasserverschiebungen größeren Ausmaßes zwischen Blut und Gewebe, die eventuell durch Kreislaufänderungen infolge der Reizungen stattgefunden hätten, in unseren Versuchen ausgeschlossen werden. Die Leukocytenwerte stiegen während der Versuchszeit langsam und stetig innerhalb von 2—8 Std. von Ruhewerten zwischen 7—12 000 auf 15—20 000 mm^3 . Der Anstieg wurde durch Vermehrung der Granulocyten bzw. der beim Kaninchen diesen Zellen entsprechenden pseudoeosinophilen Neutrophilen (Klieneberger¹⁶, Schermer²⁸, Wirth³⁰) hervorgerufen, außerdem bestand eine geringe Linksverschiebung. Eine Beziehung zur Reticulocytenbewegung und der Zeit oder Zahl der Reizperioden konnte nicht gefunden werden. Bei Versuchen mit überlebenden Tieren gingen die Veränderungen bei Wahrung einwandfreier Sterilität nach entsprechender Zeit zurück. Demnach können alle Veränderungen des weißen Blutbildes als Folgen des operativen Eingriffes gedeutet werden.

Erörterung

Durch langdauernde rhythmische Reizung an den Stämmen des vegetativen Nervensystems der Bauchhöhle kommt es, wie unsere Befunde zeigen, auch beim Kaninchen zu einer erheblichen Vermehrung der jugendlichen roten Blutzellen, die als Reticulocyten und Normoblasten im peripheren Blut nachgewiesen werden können. Außer bei Reizung des N. splanchn. erfolgt bei allen anderen durchgeführten Reizungen ein schneller Anstieg der R-Wert schon 5—10 min nach Beginn der Reizung, und nach 10—120 min wird der Ausgangswert wieder erreicht. Diesem Verlaufstyp steht der Effektablauf bei Splanchnicusreizung gegenüber, bei dem erst nach einer Latenz von 3—8 Std. der 20—40 Std. andauernde R-Anstieg einsetzt. Bei Reizung der gleichen Nervenstämmen am Hund haben wir (Linke 1953) ähnliche Befunde erheben können. Auch diese Versuche ließen wie die Reizungen am Kaninchen zwei verschiedene Effekttypen erkennen. Dabei sind die Verlaufskurven der R-Werte vergleichbar, nur bei den Splanchnicusreizungen wurde beim Hund noch ein Initialanstieg während der Reizung gefunden, dem nach 6—8 Std. die eigentliche Reaktion in Form eines 20—30 Std. dauernden Anstiegs folgte. Bei den Kaninchenversuchen konnte diese Sofortreaktion nicht beschrieben werden, denn sie war von uns z. Zt. der Durchführung der Versuchsserie wegen ihres kurzen Zeitverlaufs noch nicht erkannt worden, und später durchgeführte Kontrollreizungen zeigten, daß beim Kaninchen nur etwa in der Hälfte der Fälle ein geringer R-Anstieg direkt während der Splanchnicusreizung stattfindet. Der früher am Hund während der Splanchnicusreizung gemessene R-Anstieg war auch bedeutend kleiner als der 6—8 Std. später folgende Effekt. Die Verlaufszeiten der übrigen bei Reizung des intakten Nerven oder des peripheren Stumpfes nach Durchschneidung an den verschiedensten Nervenstämmen gewonnenen R-Kurven ließen weder beim Hund noch beim Kaninchen sichere Unterschiede erkennen.

Die bedeutend höhere Ausgangslage der R-Werte beim Kaninchen (25—60 ‰) führt zu einer Verringerung des durch die Methode bedingten Zählfehlers, der so relativ kleiner als bei den Hundversuchen (R-Ausgangslage bei jungen Tieren 8—15 ‰) wird und weniger als 15 ‰ beträgt. Die in Leerversuchen geprüften Spontanschwankungen überschreiten den methodischen Fehler nicht, so daß den oben beschriebenen Effektgrößen (160—400 ‰ der Ausgangslage) eine gute Significans zugrunde liegt. Die bei den einzelnen Versuchsgruppen beschriebenen erfolglosen Reizungen sind zum größten Teil auf Fehler in der Reiztechnik, wie ungenügende Reizstärke oder mangelhafte Anlegung der Elektroden, zurückzuführen. In allen Fällen war eine frühere oder spätere Reizperiode am gleichen Nerven und demselben Tier erfolgreich. Wenn auch u. W. noch keine vergleichbaren Untersuchungen mit direkter Nervenreizung am Kaninchen in der Literatur vorliegen, so kann doch der verschiedene Zeitverlauf unserer Reaktionen mit einigen Befunden verglichen werden.

In ausgedehnten Untersuchungen konnte Beer² zeigen, daß den über dem N. splanchn. verlaufenden Reizungen ein nervös-humoraler Mechanis-

mus zugrunde liegt. Er forderte deshalb zur Auslösung einer R-Ausschwemmung im Knochenmark die Zwischenschaltung eines hypothetischen Wirkstoffes, dessen Bildung in der Leber stattfinden soll, wie entsprechende Ausschaltungsversuche von Milz und Mesenterialgebiet zeigten. Nach *Ruhenstroth-Bauer*²⁶ dagegen wird, wie er bei Cöloparabioseversuchen nachwies, im Fall der Aderlaßretikulocytose des Kaninchens ein erythropoetisches Hormon im RES, vorwiegend in der Milz gebildet. Durch die Zwischenschaltung des im Bauchraum gebildeten Hormons tritt in beiden Fällen erst nach 4—10 Std. ein 30—48 Std. andauernder R-Anstieg ein. Diese Zeiten stimmen gut mit den von uns bei Splanchnicusreizung gemessenen Werten überein.

Bei zentralen Reizungen entwickelt sich eine Retikulocytose meist rascher. Am Kaninchen fand *Beer*^{2,3} bei Lufteinfüllung in den 3. Ventrikel das Maximum nach 2 Std., der Effekt klang dann innerhalb 8—10 Std. wieder ab. Durch Befunde von *Heilmeyer*¹¹, *Uno*²⁹, *Nasu*²², *Hayashida*¹⁰ u. a. ist der Verlauf der efferenten Bahnen vom zentralen Regulationszentrum aus durch die Med. obl. und das Halsmark bekannt. Durchschneidungsversuche von *Hayashida*¹⁰ und *Nasu*²² machten wahrscheinlich, daß die effektorische Bahn das Rückenmark im Gebiet D₃ bis L₂₋₃ verläßt, um vom Thorakalmark über die Rami com. alb., den Grenzstrang und besonders die Nn. splanchn. maj. und min., sowie vom Lendenmark über den Plexus coeliacus zu den Baueingeweiden zu ziehen. Danach stehen dem Regulationsmechanismus verschiedene efferente Wege zur Verfügung, die sich besonders im Zeitverlauf des Wirkungseintritts unterscheiden. Auch *Ruhenstroth-Bauer*²⁵ nimmt für die Auslösung der Aderlaßretikulocytose zwei Wege an, einen rascheren zentralnervösen über den N. splanchn. als efferenten Nerven und einen rein peripheren ohne Nervenbeteiligung; in beiden Fällen wird aber die Zwischenschaltung des im Bauchraum gebildeten Hormons für notwendig gehalten.

Daneben scheint nach unseren Befunden noch ein rein nervöser Mechanismus mit schnellverlaufenden Reaktionen eine Rolle zu spielen, der effektorisch über zahlreiche sympathische Eingeweidenerven geleitet wird. *Benhamou* und *Nouchy*⁵ beobachteten, daß schon 5 min nach sc. Adrenalininjektion eine deutliche Retikulocytose auftrat, die ihr Maximum nach 15 min erreichte und innerhalb 60—120 min abgeklungen war. Sie deuteten ihre Ergebnisse als eine plötzliche Ausschwemmung bereitliegender Knochenmarkszellen. Diese Befunde zeigen, daß eine R-Ausschwemmung innerhalb von 5 min, wie wir sie beobachteten, durchaus möglich ist. Auch die Abklingzeit des Effekts würde gut mit unseren Messungen übereinstimmen. Die nach NN-Exstirpation unveränderten Steigerungen in unseren Versuchen machen es aber wenig wahrscheinlich, daß die gemessenen Effekte durch einen ähnlichen Mechanismus hervorgerufen werden. Die Möglichkeit, daß das durch Sympathicusreizung gebildete Sympathin eine Rolle spielt, ist damit natürlich noch gegeben. Auch *Ruhenstroth-Bauer*²⁷ zeigte die Bedeutungslosigkeit der NN-Rinde und des ACTH für die Aderlaßretikulocytose. Nach Ausschaltung der Milz bei den verschiedensten Reizungen sahen wir immer unveränderte Reizeffekte, eine Hormonwir-

kung im Sinne von *Ruhenstroth-Bauer*²⁵ scheint damit für unsere Effekte ausgeschlossen werden zu können. Diese Bedeutungslosigkeit der Milzausschaltung, wie auch der Milznervenreizung, bei der gleichfalls keine R-Steigerung gefunden werden konnte, erscheint überraschend. *Lentz*¹⁸ konnte in sorgfältigen anatomischen Untersuchungen mit Versilberungsmethoden zeigen, daß die Kaninchenmilz als „Stoffwechsellmilz“ nur über eine geringe Innervation verfügt, im Gegensatz zur Milz des Hundes als Blutspeicherorgan, bei der zahlreiche Nervenfibrillen nachweisbar sind. Unsere früheren ergebnislosen Reizversuche an den Nerven der Hundemilz zeigen aber, daß auch bei Nervenreizung einer „Speichermilz“ in keinem Fall eine nachweisbare R-Vermehrung im peripheren Blut ausgelöst wird.

Die Wirksamkeit der Oesophagus-Vagusreizung in unseren Versuchen an Hund und Kaninchen dürfte durch den Verlauf zahlreicher sympathischer Fasern in diesem Nerven eine Erklärung finden, die dann über das Ganglion coeliacum Anschluß an das sympathische System des Bauchraumes gewinnen. Durch den negativen Ausfall zahlreicher Reizungen der zentralen Stümpfe der einzelnen Nervenstämmen nach Durchschneidung wird die Annahme einer reinen Nervenwirkung unserer Effekte noch verstärkt.

Über die Natur der Reizwirkung kann bisher nur wenig ausgesagt werden, denn es bestehen verschiedene Übertragungsmöglichkeiten der Reizwirkungen auf das Knochenmark. Während bei Grenzstrangreizung die R-Vermehrung noch am ehesten als eine Ausschwemmung infolge von Kreislaufänderungen im Knochenmark aufgefaßt werden könnte, ist das bei den anderen Nervenstämmen anatomisch weniger wahrscheinlich. Nach den histologischen Befunden von *Kölliker*¹⁷, *Otto Lenghi*²³, *Foa*⁹, *Müller*²¹, *Bargmann*¹, *Coronini* und *Lassmann*⁶, sowie den Befunden von *Judine*¹⁵ und *Morikawa*²⁰ scheint ein direkter Einfluß vegetativer Nerven auf das Knochenmark durchaus möglich. Weiterhin wäre aber durch unsere bisherigen Versuche eine ungleichmäßige Verteilung der Retikulocyten im Kreislauf ähnlich einer „Verteilungsleukocytose“ als Ursache der im Blut der V. femoral. gemessenen R-Steigerungen nicht auszuschließen.

Den Ort der evtl. Retikulocytenspeicherung, denn eine wiederholte Ausschüttung ist ja nach unseren Befunden möglich, bzw. den genaueren Weg und die physiologische Einsatzweise unserer Nervenreizungen auf das Knochenmark sollen weitere Versuche klären.

Frl. Marie-Louise Grünewald danke ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Zusammenfassung

In 234 Einzelversuchen an 133 jugendlichen Kaninchen wurde der Einfluß langdauernder rhythmischer Reizungen an vegetativen Nervenstämmen des Bauchraumes auf die Zahl der Reticulocyten und Normoblasten im peripheren Blut untersucht. Es wurden folgende Nerven gereizt: N. splanchn. maj., sympath. Geflecht der Leberarterie, Milzhilusgeflecht, lumbaler sympath. Grenzstrang in den Segmenten L₆—L₇ und der N. vagus am Oesophagus oberhalb der Cardia. Sämtliche Reizungen, mit Ausnahme der des Milzhilusgeflechtes, führten zu einem Anstieg der Reticulocyten und Normoblasten, dabei bestand praktisch kein Unterschied bei Auflegung der intakten Nerven oder des peripheren

Stumpfes auf die Elektrode. Die R-Steigerungen erreichten Werte zwischen 160 bis 400 % der Ausgangslage, die Normoblasten wurden in einzelnen Fällen bis zu 15 ‰ vermehrt. Im Zeitverlauf sind 2 Typen der Reaktion zu unterscheiden: eine kurzfristige Steigerung bei Reizung des sympathischen Lebergeflechtes, des lumbalen Grenzstranges und des Oesophagusvagus und eine länger dauernde Reaktion bei Reizung des N. splanchn. Bei der kurzfristigen Steigerung ist der Anstieg schon nach 5 min. sichtbar, 10—20 min. nach Reizbeginn noch während der Reizung wird das Maximum erreicht, und 60—120 min. nach Reizende ist die Ausgangslage wieder hergestellt. Bei Splanchnicusreizung erfolgt erst 3—8 Std. nach Reizung der Anstieg und dauert 30—50 Std. an. Der Verlauf der Normoblastenwerte folgt im allgemeinen dem der Reticulocytenkurven. Durch die Reizung verursachte Veränderungen der Erythrocytenzahl und des Differentialblutbildes konnten nicht festgestellt werden. Nebennieren-Ausschaltung oder Milz-Exstirpation veränderte die Effekte der einzelnen Versuchsgruppen nicht.

Summary

When rhythmically stimulating in rabbits, over a long period of time, the sympathetic nerves of the liver, the right and left lumbar sympathetic trunk and the lower portion of the vagus in the region of the esophagus, then a strong increase of the number of reticulocytes and normoblasts is observed in the blood, such increase developing during the stimulation and persisting up to 60—100' after its termination. When stimulating the great splanchnic nerve, then an increase of the number of reticulocytes takes place merely after 3 to 8 hrs and persists for 30 to 50 hrs. Stimulation of the hilum of the spleen does not result in an increase of reticulocytes.

Résumé

Une stimulation rythmique prolongée des nerfs sympathiques du foie, du tronc lombaire gauche et droite et de l'œsophagus vagus inférieur du lapin est suivie d'une forte augmentation du nombre des réticulocytes et des normoblastes dans le sang de lapins, ceci pendant la stimulation même et allant jusqu'à 60—100', la stimulation terminée. Une stimulation du nerf grand splanchnique n'amènera qu'après 3 à 8 heures une augmentation du nombre des réticulocytes qui durera de 30 à 50 heures. Une stimulation de l'hile de la rate ne provoque pas d'augmentation du nombre des réticulocytes.

Schrifttum

- 1 Bargmann, W., Zschr. Zellforsch. **11** (1930): 1 — 2 Beer, Fol. haemat. **66** (1942): 222 — 3 Beer u. Bedacht, Klin. Wschr. **20** (1941): 1000 — 4 dies., ebda. **20** (1941): 1048 — 5 Benhamou u. Nouchy, Kon. inn. Med. **64** (1932): 766 — 6 Coronini u. Laßmann, Mikroskopie **9/12** (1948): 310 — 7 Ederstroem, H. E. Proceedings **117** (1949): 70 — 8 Eifert, N. Zschr. klin. Med. **147** (1951): 437 — 9 Foà, Arch. sci. Biol. **21** (1935): 113 — 10 Hayashida, J. Kumanoto Mes. Soc. (jap.) **11** (1938): 1295 — 11 Heilmeyer, Blutkrankheiten (Abh. inn. Med.) Berlin 1942 — 12 Hoff, F., Klin. Wschr. **11** (1932): 1751 — 13 ders., ebda. **17** (1938): 638 — 14 ders., ebda. **6** (1938): 638 — 15 Judine, zit. nach 2. — 16 Klieneberger, C., Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, 2. Aufl., Leipzig 1927: 64 — 17 Kölliker, Münchn. Med. Wschr. **96** (1893): 663 — 18 Lentz, H., Zschr. Zellforsch. **37** (1952): 494 — 19 Linke, P. G., Zschr. Biol. **106** (1953): 292 — 20 Morikawa, Mitt. med. Ges. Tokio **52** (1938): 95 — 21 Müller, L. R., Lebensnerven u. Lebenstrieb, Berlin 1931 — 22 Nasu, J. Kumanoto Med. Soc. (jap.) **12** (1936): 325 — 23 Ottolenghi, Arch. ital. G. biol. (1902), zit. nach 20 — 24 Reichel, J. u. Monasterio, Klin. Wschr. **8** (1929): 1712 — 25 Ruhenstroth-Bauer, G., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **211** (1950): 32 — 26 ders., ebda. **214** (1952): 464 — 27 ders., Pflügers Arch. **254** (1952): 487 — 28 Schermer, S., Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, Leipzig 1954 — 29 Uno, Kongr. zbl. inn. Med. **77** (1934): 209 — 30 Wirth, D., Grundlagen einer Klin. Hämatologie der Haustiere, 2. Aufl., Wien 1950

Die Beeinflussung der Hämatopoëse durch häufige Blutübertragung beim Kaninchen *

Von Albrecht Engelhardt

Mit 1 Abbildung

Eingegangen am 4. Dezember 1954

1. Ziel der Untersuchung

Unter Hämatopoëse wird die Bildung von Erythrozyten und des in ihnen enthaltenen Hämoglobins durch das rote Knochenmark verstanden. Das Arbeitspensum dieses Organs ist unter physiologischen Verhältnissen dadurch bestimmt, daß der vorhandene Bestand an Erythrozyten samt darin enthaltenem Hämoglobin im Verlauf von rund 200 Tagen einmal erneuert werden muß. Diese nach verschiedenen Methoden bestimmbare, mittlere Lebensdauer der Erythrozyten¹ konnte neuerdings auch durch Verwendung von isotopen Elementen bestätigt werden².

Durch Blutentnahme wird die Aufgabe des hämatopoëtischen Organs vergrößert. Schon eine einmalige Blutentnahme kann nicht sofort wieder ausgeglichen werden; denn die Neubildung von Erythrozyten kann durch Leistungssteigerung des vorhandenen roten Knochenmarks höchstens um 20 % gesteigert werden³. Die Neubildung von Hämoglobin bleibt dagegen zurück, so daß die neugebildeten Erythrozyten einen niedrigeren Farbstoffgehalt haben.

Bei häufig wiederholter Blutentnahme reicht die rein funktionelle Anpassung an den gesteigerten Bedarf nicht aus. Es bildet sich wieder rotes Knochenmark auch in solchen Knochen aus, die normalerweise nur im Entwicklungsstadium blutbildendes Mark enthielten⁴. Entsprechend ist mit einer Inaktivierung von hämatopoëtischem Knochenmark zu rechnen, wenn beständig Erythrozyten künstlich zugeführt werden.

Wie die Neubildung von Erythrozyten durch häufig wiederholte Entnahme bzw. intravenöse Zufuhr von Blut beeinflusst wird und wie Versuchstiere allgemein auf derartige Eingriffe reagieren, soll hier am Kaninchen geprüft werden.

2. Die Methode

Einem Kaninchen sollte im Laufe von 200 Tagen etwa so viel Blut entzogen werden, als seiner gesamten Blutmenge entspricht, und dieses Blut in der gleichen Zeit einem anderen Kaninchen infundiert werden. Es wurden dazu Kaninchen des gleichen Wurfes benutzt. Blutentnahme und Infusion erfolgten durch

* Herrn Prof. Dr. *Rupprecht Matthaei* zum 60. Geburtstag gewidmet.

eine Ohrvene. Die Entnahme erfolgte mit einer graduierten Spritze. Zur Verhütung einer Gerinnung war diese Spritze vorher mit $\frac{1}{10}$ der zu übertragenden Blutmenge, 3,8 %iger Natriumzitratlösung beschickt worden.

Eine Blutübertragung wurde an jedem 5. Tag vorgenommen. Bei 40 Übertragungen in der Zeit von 200 Tagen mußte also jeweils $\frac{1}{40}$ der ursprünglich vorhandenen Blutmenge entzogen werden. Da bei einem Kaninchen erfahrungsgemäß das Gewicht des Blutes mit rund 8 % des Körpergewichtes angesetzt werden kann, wurden dem Spendertier bei jeder Übertragung 0,2 % seines Gewichtes an Blut entnommen, praktisch also pro kg 2 ccm. Auch wenn sich das Gewicht des Tieres im Laufe des Versuchs änderte, wurde immer die aus dem Anfangsgewicht berechnete Blutmenge abgenommen.

Unmittelbar vor der Entnahme bzw. Infusion von Blut wurde bei den Versuchstieren die Erythrozytenzahl (nach der Methode von Bürker) und der Hämoglobingehalt (nach der Methode von Sahli) bestimmt. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls in Abständen von 5 Tagen fortgesetzt, nachdem die Transfusionen eingestellt worden waren.

Außerdem wurden die Versuchstiere ebenfalls alle 5 Tage gewogen.

3. Die Versuche

Der Verlauf eines Versuches ist auf der Abbildung dargestellt. Er zeigt, daß beim Spendertier in der Zeit der Blutentnahme die Blutkörperchenzahl von 6,1 Millionen auf 3,8 Millionen, also auf 62 %, der Hämoglobin-

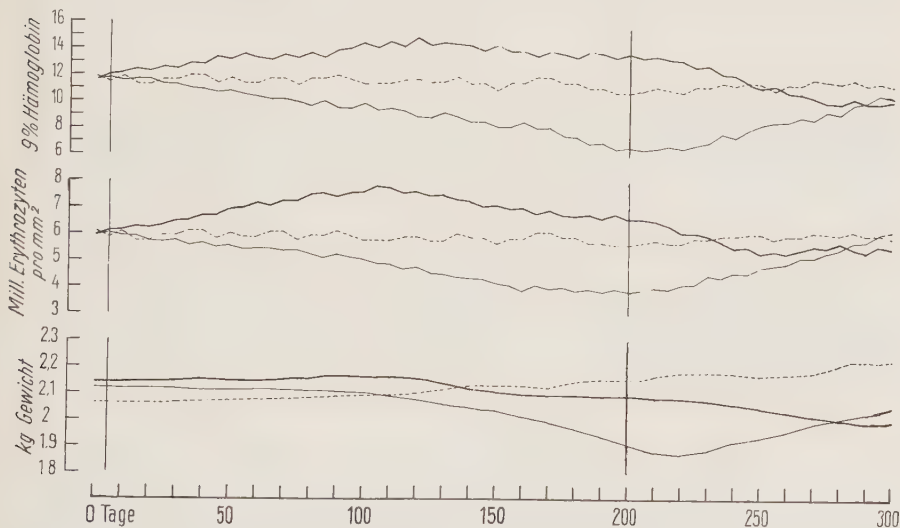


Abb. 1. Körpergewicht, Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt von 3 weiblichen Kaninchen des gleichen Wurfes im Verlauf von 300 Tagen. Durch die dünn ausgezogenen Linien werden die Verhältnisse bei einem Kaninchen dargestellt, dem vom 5. bis 200. Versuchstag alle Tage 4,2 ccm Blut = $\frac{1}{500}$ des ursprünglichen Körpergewichtes oder etwa $\frac{1}{10}$ seines Blutes entzogen wurde. Dieses Blut wurde unmittelbar nach der Entnahme dem 2. Kaninchen infundiert, dessen Verhalten durch die dick ausgezogenen Linien dargestellt wird. Bei einem Vergleichstier, dessen Verhalten die gestrichelte Linie wiedergibt, wurden keine Eingriffe vorgenommen. Durch die senkrechten Linien sind die erste und die letzte der 40 Blutübertragungen bezeichnet.

gehalt von 11,8 auf 6,5 g, also auf 55 % abgesunken ist. In den darauf folgenden 100 Tagen stiegen die beiden Werte ungefähr doppelt so rasch wieder an wie sie abgesunken waren, so daß der ursprüngliche Zustand fast wieder hergestellt war. Der Hämoglobinverlust wurde allerdings nicht ganz so rasch ausgeglichen, wie der Verlust an Blutkörperchen.

Beim Empfängertier stieg zunächst die Erythrozytenzahl von 5,9 Millionen auf 7,8 Millionen, also auf 134 %. Der Hämoglobingehalt stieg von 11,6 auf 15 g, also auf 129 %. Etwa nach 100 Tagen sanken trotz weiterer Infusionen die beiden Werte und zwar die Erythrozytenzahl rascher als der Hämoglobingehalt. Als nach dem 200. Tag die Infusionen aufhörten, sanken zunächst die Erythrozytenzahl und der Hämoglobingehalt rascher ab. Nach weiteren 50 Tagen kam das Sinken der Erythrozytenzahl zum Stehen. Erst etwas später wurde das auch beim Hämoglobingehalt erreicht.

Das Vergleichstier, das zu Beginn des Versuches mit 2060 g das leichteste war, war am Ende des Versuches mit 2230 g das schwerste. Es war ein fortlaufender leichter Anstieg seines Gewichts zu verzeichnen. Während der ersten 100 Tage verliefen die Gewichtskurven der beiden anderen Tiere nicht besonders auffällig. Allerdings zeigte das Spendertier in dieser Zeit eine leichte Gewichtsabnahme. Die Gewichtszunahme des Empfängertieres war nicht stärker als die des Vergleichstieres. Vom 100. Tage an sank das Gewicht des Spendertieres stark ab, im ganzen von 2100 auf 1870 g, also um 11 %. Dieser Gewichtssturz kam erst zum Stehen, als die Blutentnahmen eingestellt worden waren. Dann erfolgte ein rascher Gewichtsanstieg. Aber auch das Gewicht des Empfängertieres sank vom 100. Tage an. Der Abfall war nicht so rasch, aber er kam nach Einstellen der Transfusionen nicht zum Stehen.

Für beide Tiere begann mit dem 100. Versuchstag eine Krise, die beim Spendertier etwa am 220. Tag ihren Höhepunkt erreichte und sich dann verhältnismäßig rasch behob. Beim Empfängertier erreichte diese Krise erst kurz vor dem 300. Versuchstag ihren Höhepunkt. Aber auch dieses Tier erholte sich wieder.

Die gleichen Versuche an anderen Kaninchen zeigten einen entsprechenden Verlauf. Von 3 Spendertieren starb eines am 218. Tag. Es hatte 15 % seines Gewichtes verloren. 2 Empfängertiere starben am 262. bzw. am 281. Tag. Bei ihnen war ebenfalls ein heftiger Gewichtsverlust vorausgegangen. Er betrug 18 bzw. 13 %.

4. Ergebnis

Wenn man einem Kaninchen 100 Tage lang so viel Blut abnimmt, wie es unter physiologischen Verhältnissen in dieser Zeit neu gebildet hätte, so wird das verhältnismäßig gut vertragen. Es führt zu Verminderungen der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes um etwa 15 %. Der Gewichtsverlust ist unbedeutend. Werden aber die gleichgroßen Blutentnahmen fortgesetzt, so kommt das Tier in Gefahr. Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt sinken weiter ab. Die Gewichtsabnahme wird stärker. Nach Unterbrechung der Blutentnahme wird die Krise zwar nicht schlagartig behoben, doch kommt es verhältnismäßig rasch zu einer Vermehrung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes. Nach 3 Wochen beginnt eine rasche Gewichtszunahme.

Wenn man einem Kaninchen 100 Tage lang so viel Blut infundiert, wie es unter physiologischen Verhältnissen in dieser Zeit selber neu gebildet hätte, so wird auch das verhältnismäßig gut vertragen. Erythrozytenzahl und

Hämoglobingehalt sind deutlich vermehrt. Die Gewichtszunahme wird aber durch diesen Eingriff nicht in nachweisbarem gesteigert. Nutzen entsteht durch diese Maßnahme für das Tier nicht. Durch längeres Fortsetzen dieser Eingriffe wird das Tier geschädigt. Die gehobene Erythrozytenzahl und der vermehrte Hämoglobingehalt können nicht nur nicht mehr aufrecht erhalten werden, sondern sinken fortlaufend ab. Dazu kommen noch Gewichtsverluste. Durch Abbrechen der Infusionen werden diese Erscheinungen zunächst noch verstärkt. Erst allmählich tritt eine Erholung ein.

Die rasche Erholung des Spendertieres nach Absetzen der Blutentnahme ist auf den vermehrten Besitz von rotem Knochenmark zurückzuführen. Dem entspricht eine langsame Erholung des Empfängertieres, dessen rotes Knochenmark inaktiv geworden ist. Der Beginn der Krise für beide Tiere mit dem 100. Tag dürfte auf das Eintreten der morphologischen Veränderungen am Knochenmark zurückzuführen sein.

Man kann innerhalb weniger Stunden einem Versuchstier die Hälfte seines Blutes entnehmen, ohne es dadurch nachhaltig zu schädigen⁵. Es ist lediglich notwendig, durch ein geeignetes Blutersatzmittel einem Kreislaufkollaps vorzubeugen. Auch durch kleinere, über den Zeitraum von 100 Tagen verstreute Blutentnahmen kann bei Vermeidung einer nachhaltigen Störung einem Kaninchen nicht mehr als die Hälfte seines Blutes abgenommen werden.

Zusammenfassung

Man kann ohne wesentliche Gefährdung der Hämatopoëse einem Kaninchen im Verlauf von 100 Tagen so viel Blut abnehmen, wie der Neubildung in diesem Zeitraum entspricht. Ebenso kann man einem Kaninchen die gleiche Menge infundieren. Man gefährdet aber die Tiere, wenn man diesen Eingriff länger fortsetzt.

Summary

It proved possible to draw within 100 days as much blood from a rabbit as is newly formed during the same period of time and this without considerably endangering the hematopoiesis. It is equally possible to infuse the same quantity of blood into the animal. If, however, the intervention is continued beyond the above mentioned period of time, then the life of the animal is threatened.

Résumé

L'on peut, sans danger sérieux pour l'hématopoëse, prélever à un lapin, au cours de 100 jours, autant de sang qu'il s'en reforme pendant ce laps de temps. De même l'on peut lui en infuser la même quantité. Cependant, l'on met les animaux en danger si l'on prolonge encore cette intervention.

Schrifttum

1 Engelhardt, A., Zschr. Kreisl.forsch. **12** (1943): 73 — 2 Kingsley, G. R. u. E. Machella, J. Laborat. clin. Med. **34** (1949): 1183 — 3 Engelhardt, A., Fortschr. Med. **71** (1953): 17 — 4 Borst, M., Pathologische Histologie, 3. Aufl. München 1938 — 5 Engelhardt, A. u. W. Fekl, Schweiz. med. Wschr. **84** (1954): 765

Anschrift des Verfassers: Erlangen, Rathberger Straße 30.

*Aus dem Physiologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster i. Westf. (Direktor: Prof. Dr. med. E. Schütz)*

Die Erregbarkeit der Retina unter Belichtung

II. Mitteilung *

H. W. Müller-Limmroth und W. Wirth

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 13. Januar 1955

A. Einleitung und Fragestellung

Einthoven und *Jolly*⁷ beschrieben bereits 1908 charakteristische Merkmale, wenn zwei Lichtreize kurz hintereinander auf das Auge fielen. Der 2. Reiz brach den off-Effekt des ersten Reizes ab, und es folgte eine ungewöhnlich tiefe a-Welle. Auch *Piper*²⁵ beschrieb 1911 diesen negativen Effekt, ohne auf den Befund näher einzugehen. 1934 griffen *Granit* und *Riddell*¹⁵ erneut diese Versuche auf. Sie setzten in verschieden großem Zeitabstand einen Lichtblitz von 40 msec auf den off-Effekt eines länger andauernden Lichtreizes. Wurde der 2. Reiz so früh gesetzt, daß er noch in den ansteigenden Teil des off-Effekts fiel, so war der negative Einbruch („negative notch“) nur gering. Seine größte Tiefe erreichte er von der Spitze des off-Effekts aus und wurde mit zunehmendem Reizabstand wieder kleiner. Waren beide Reize genügend weit voneinander entfernt, schloß sich an die negative Kerbe eine positive Spitze an, die mit wachsendem Reizabstand oder Verlängerung des 2. Reizes an Höhe zunahm. Die o. g. Autoren faßten den negativen Einbruch und die positive Spitze als modifizierte a- und b-Wellen auf und bezeichneten nur die positiven Galvanometerausschläge als b-Wellen des 2. Reizes, die über die Höhe des unbeeinflussten off-Effekts von Reiz 1 hinausgingen. Dieser Effekt wurde bei helladaptierten Augen etwa 150 msec, bei Dunkeladaptation dagegen noch nicht 270 msec nach dem Ende von Reiz 1 erreicht. Diese Doppelreizbefunde versuchten *Granit* und *Riddell*¹⁵ phasenanalytisch zu erklären. Durch Massage des Auges entfernten sie weitgehend die positiven Phasen und fanden, daß die „negative notch“ im ERG durch P_{III} bedingt wurde.

* Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Auszug auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in Heidelberg im September 1954 vorgetragen.

Bei Wiederbelichtung reaktivierte sich die negative Phase gegen ihr Ausgangsniveau während der Belichtung, und es ist verständlich, daß dieser Niederschlag erst dann maximal sein konnte, wenn P_{III} beinahe zur Nulllinie zurückgekehrt, d. h. der off-Effekt am größten war. Positive Spitzen wurden bei diesen Versuchen nicht beobachtet, was ihren Zusammenhang mit der Phase P_{II} deutlich macht. Da die zweite b-Welle erst relativ spät wieder auftrat, mußte P_{II} sich wesentlich später erholen als P_{III} . Damit erklärt sich auch die Verringerung der „negative notch“ bei längeren Reizintervallen. In diesem Stadium wurde die tiefe a-Welle nicht nur von P_{III} bestimmt, sondern auch davon, wie weit sich P_{II} erholt hatte und die a-Welle abschneiden konnte.

In einer vorangegangenen Mitteilung haben sich *Müller-Limmroth* und *Andrée*²³ erneut mit dieser Fragestellung beschäftigt. Sie fanden, daß der off-Effekt eines Reizes in jeder Phase seines Ablaufs durch einen 2. Lichtreiz abgebrochen werden kann und daß dieser zweite Reiz in jedem Falle mit einer voll ausgebildeten b-Welle beantwortet wird. Während P_{III} jederzeit in der Lage war, einen neuen Lichtreiz sofort zu beantworten, zeigte sich P_{II} bis etwa 180 msec nach Belichtungsende nicht neuerlich erregbar.

Das Verhalten des komplexen ERG sowie der einzelnen Teilphasen unter den Versuchsbedingungen der Doppelreize gewinnt noch besonderes Interesse im Hinblick auf die Impulsserien, die vom N. opticus abgeleitet werden können. *Adrian* und *Matthews*¹ zeichnen die Impulsfrequenz im N. opticus pro sec während und nach der Belichtung auf und fanden einen dem ERG sehr ähnlichen Kurvenverlauf. Den positiven Wellen (b-Welle und off-Effekt) entsprachen hohe Impulsfrequenzen, der a-Welle dagegen konnten keine Opticusimpulse zugeordnet werden. *Granit* und *Therman*^{16, 18} wandten diese Untersuchungsmethode bei Doppelreizen an. Nach Wiederbelichtung registrierten sie entsprechend der „negative notch“ eine Hemmung der Opticusimpulse, und die sich im ERG anschließende Positivität (b-Welle) wurde von einer erneuten Impulsreihe begleitet. Diese einer erneuten Erregung vorausgehende Hemmung bezeichneten sie „preexcitatory inhibition“. *Hartline*^{19, 20} bestätigte später diese Befunde bei Impulsableitungen von einzelnen Opticusfasern, wobei er Elemente isolieren konnte, von denen einige nur auf „off“, andere nur auf „on“ reagierten, während eine dritte Gruppe beide Reaktionstypen kombinierte. Da die „negative notch“ durch die Reaktivierung der negativen Phase bedingt ist (*Granit* und *Riddell*¹⁵), muß P_{III} als die hemmende Phase im ERG angesehen werden, während die Potentialänderung mit entgegengesetztem Vorzeichen, P_{II} , einer Erregung im N. opticus entspricht (*Granit*¹⁰, *Creed* und *Granit*⁵). Diese Zuordnung der Phasen zu den Abläufen im ERG und N. opticus macht verständlich, daß sowohl der off-Effekt als auch die „negative notch“ und die Hemmung im Sehnerven von der Größe und Reaktionsfähigkeit der Phase P_{III} abhängen. Schon *Piper*²⁵ beschrieb 1911, daß einige Tiere, z. B. der Frosch, einen guten off-Effekt zeigten, andere dagegen, z. B. die Taube, diesen meistens vermissen ließen. *Granit*¹¹ untersuchte diesen Befund näher und bezeichnete die Retina des ersten Typus (Frosch) wegen der hier vorherrschenden hemmenden Phase P_{III} I-Retina (I = inhibition = Hemmung). Entsprechend nannte er die Retina, die keinen oder nur einen sehr geringen off-Effekt aufweist (Katze), E-Retina (E = excitation = Erregung), weil hier die erregende Phase P_{II} überwiegt.

Granit und *Riddell*¹⁵, sowie später *Granit* und *Therman*¹⁸ beschrieben bei ihren Doppelreizversuchen, daß die b-Welle des 2. Reizes erst mit zunehmendem Abstand von Reiz 1 ihre volle Höhe erreicht. Es muß also ein

ERG ein ihm nachfolgendes ERG über eine gewisse Zeit hin im Sinne einer Unterdrückung der Erregbarkeit beeinflussen können. Tatsächlich hat *Granit*^{12, 13} bei Ableitung von Einzelelementen der Retina solche Hemmungserscheinungen nachweisen können und mit dem Ausdruck „postexcitatory inhibition“ belegt. Er fand, daß das Ausmaß dieser Hemmung von der Dauer und Intensität des sie bewirkenden Reizes abhängig ist. Neuere Arbeiten machen wahrscheinlich, daß sowohl die prä- als auch die postexcitatorische Hemmung jederzeit mögliche Reaktionsarten sämtlicher Retinae sind. Während *Dodt*⁶ beide Formen im menschlichen ERG nachweisen konnte, fanden *Andrée* und *Müller-Limmroth*² sie sogar im Ablauf eines ERG wirksam.

Der off-Effekt, der im Vergleich mit anderen Sinnesorganen ein spezifisches Phänomen der Retina ist, verdient noch eine gesonderte Betrachtung. Beim Abbruch einer Belichtung reagiert das Auge mit einem erneuten Anstieg der Positivität im ERG. Entsprechend erfolgt eine schnelle Impulsentladung im N. opticus, wobei nach *Hartline*²⁰ sich sowohl die „off“- als auch die „on/off“-Elemente der Retina entladen. Bei Wiederbelichtung erfolgt eine Hemmung im Sehnerven (*Granit* und *Therman*¹⁷), und *Hartline*²⁰ konnte zeigen, daß diese Hemmung nur die reinen „off“-Elemente betraf. Auch *Granit* und *Riddell*¹⁵ beschrieben 1935, daß der negative Abbruch nur etwa 50 % des normalen off-Effekts betrug und erst nach selektiver Entfernung der Phase P_{II} vollständig wurde. Entgegen älteren Ansichten machen schon diese Befunde eine Beteiligung beider Phasen, P_{II} und P_{III}, am Zustandekommen des off-Effekts wahrscheinlich.

Granit und *Therman*¹⁸ konnten bei ihren Versuchen 1937 diese komplexe Natur des off-Effekts nachweisen. Danach besteht der off-Effekt aus einem Anteil, der P_{II} zuzuordnen ist. Dieser Teil kann durch eine vor den off-Effekt gesetzte Belichtung refraktär gemacht werden, ist aber nicht an der „negative notch“ beteiligt („non-inhibitable off-effect“). Der zweite Anteil muß der hemmenden Phase P_{III} zugeschrieben werden. Er ist für die „negative notch“ verantwortlich, läßt sich aber nicht durch einen vorangehenden Lichtblitz beeinflussen („inhibitable off-effect“). *Bernhard* und *Skoglund*³ konnten später bei ihrer Analyse der positiven Phase P_{II} durch Alkohol diese Ergebnisse bestätigen.

Um in einem ERG einen off-Effekt zu erhalten, darf die Reizzeit nicht zu kurz gewählt werden. Die Retina reagiert nicht ohne weiteres mit einem off-Effekt, sondern sie wird während der Belichtung erst so vorbereitet, daß sie auf einen Reizabbruch antworten kann (*Granit*¹⁴). *Gotch*⁸ und *v. Brücke* und *Garten*⁴ fanden beim Frosch erst dann eine d-Welle, wenn die Reizdauer mehr als eine Sekunde betrug. *Jolly*²¹ konnte zeigen, daß bei einer Verkürzung der Reizdauer die d-Welle immer näher an die b-Welle heranrückt und beide schließlich zu einer gemeinsamen höheren Welle verschmelzen. Auch *Piper*²⁵ vermutete, daß bei kurzen Reizen der off-Effekt in der b-Welle enthalten ist, allerdings fand er schon eine d-Welle, wenn die Reizzeit mehr als 0,3 sec betrug. In der neueren Literatur kommt *Müller-Limmroth*²² zu dem gleichen Ergebnis. Er gibt an, daß die Reizdauer wenigstens 0,33 sec betragen muß, um eine erkennbare

d-Welle im ERG zu erhalten. Im Gegensatz zu diesen letzten Ergebnissen stehen allerdings die Befunde von *Adrian* und *Matthews*¹. Sie registrierten erst dann einen dem off-Effekt entsprechenden Impulsausbruch im N. opticus, wenn die Belichtungszeit 1 sec und mehr betrug.

Ziel dieser Arbeit ist es, die oben beschriebenen Doppelreizbefunde einer erneuten systematischen Untersuchung zu unterwerfen und dabei nicht nur die Beeinflussung zeitlich aufeinanderfolgender, sondern auch nebeneinander laufender Lichtreize zu prüfen. *Andrée* und *Müller-Limmroth*² berichteten in einer vorangegangenen 1. Mitteilung über derartige Versuche mit Lichtreizen gleicher Dauer (1 sec), aber verschiedener Intensität. Da die Dauer eines Lichtreizes einen entscheidenden Einfluß auf das Erscheinen eines off-Effektes hat und diesem Umstand bisher bei allen Doppelreizversuchen wenig Beachtung geschenkt worden ist, erschien es uns nicht unwichtig zu sein, die vorliegenden Ergebnisse durch Variation der Belichtungsdauer zu ergänzen. Wie bei allen Doppelreizversuchen wird man auch hier die Frage stellen müssen, inwieweit die gefundenen Ergebnisse mit unseren Vorstellungen von der „Differenzkonstruktion des ERG“ übereinstimmen. Aus diesem Grunde sollten im 2. Teil dieser Arbeit die auf pharmakologischem Wege isolierten Teilphasen P_{II} und P_{III} den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen werden wie das gesamte ERG. Den Formulierungen über die Differenzkonstruktion wurde die Terminologie von *Granit*¹⁰ zugrunde gelegt.

B. Methodik

Die Versuche wurden ausschließlich an männlichen Temporarien durchgeführt. Im 1. Teil dieser Arbeit wurden isolierte Froschbulbi verwandt. Bei den Phasenanalysen mußten Cornea, Iris und Linse entfernt werden, weil die Diffusionsgeschwindigkeit der aufgeträufelten Pharmaka sonst zu langsam war und erhebliche Absterbeerscheinungen auftraten, ehe eine reine Monophasie entstand. Die Einzelheiten der Präparation, sowie die Methodik der Ableitung und Registrierung des ERG wurden ausführlich von einem von uns²² in einer früheren Arbeit beschrieben.

Die Apparatur zur Auslösung der Doppelreize war die gleiche, wie sie von *Andrée* und *Müller-Limmroth*² in der 1. Mitteilung beschrieben wurde. Es handelt sich im Prinzip um zwei mit konstanter Umlaufgeschwindigkeit rotierende Sektorenscheiben. Durch Variation des Sektorspaltes konnte die Reizzeit (2000—4 msec) eingestellt werden und eine Verschiebung beider Scheiben gegeneinander erlaubte eine genaue Festlegung der Reizfolge.

Die Belichtung erfolgte mit zwei Niedervoltlampen (24 Watt). Die Strahlenbündel wurden bis auf einen 1,5 mm breiten Spalt abgeblendet und so eingestellt, daß sie parallel zu den Sektorenkanten auf die rotierenden Scheiben trafen. Dadurch wurde ein Durchwandern der bei kurzen Lichtreizen sehr schmalen Sektorenöffnungen durch die Strahlenbündel verhindert. Die Beleuchtungsstärke beider Lampen, die sich durch einen eingebauten Graukeil stufenlos verändern ließ, wurde vor jedem Versuch durch ein empfindliches Luxmeter nachgeprüft. Bei allen Versuchen wurde eine Intensität von 80 lx verwandt. Jeder Aufnahme ging eine kurzfristige Dunkeladaptation von 15 sec voraus. Die Einzelheiten der Apparatur sind in der o. g. Arbeit nachzulesen.

Zum Verständnis der Ergebnisse sei der Gang der Versuchsreihen kurz beschrieben. Ein Reiz hatte bei allen Versuchen eine konstante Dauer von 1 sec. Der 2. Reiz wurde 1000 bzw. 600 msec nach dem Ende des 1. Reizes gesetzt. In Intervallen von 100 bzw. 200 msec wanderte nun der 2. Reiz durch den 1.

hindurch und endete schließlich 1600 bzw. 2000 msec vor diesem. Für den 2. Reiz wurden Dauern von 1000, 500, 200, 100, 40, 20 und 4 msec verwandt. Um Absterbeerscheinungen berücksichtigen zu können, wurde mit dem kürzeren Reiz einmal vor und einmal hinter dem Reiz konstanter Dauer begonnen. Jeder Reizdauer liegen 5—6 Versuchsreihen zugrunde. Bei den Ergebnissen werden jeweils nur die Mittelwerte dieser Versuchsreihen genannt.

Zur Isolierung der positiven Phase P_{II} und der negativen Phase P_{III} wurden Pharmaka verwandt, die in die offenen Bulbusschalen der enucleierten Froschäugen eingeträufelt wurden. Mit Hilfe einer 10 %igen Alkohol-Ringerlösung gelang es nach einer durchschnittlichen Einwirkungsdauer von 15 min, die positive Phase darzustellen. Allerdings blieb bei allen Versuchen eine kleine a-Welle zurück. Bernhard und Skoglund³, die diese Methode zuerst anwandten, beschrieben den gleichen Effekt. Im Laufe der Versuche stellte sich jedoch die so isolierte positive Phase als nicht sehr beständig heraus. Zurückgreifend auf eine Beobachtung von Ottoson und Svaetichin²⁴, daß eine Glucoselösung die Retina weitaus weniger schädige als eine Ringerlösung, gelang es schließlich mit einer 10 %igen Alkohol-Glucoselösung, eine beständigere Phase P_{II} zu erhalten.

Die negative Phase ließ sich mit einer isotonischen KCl-Lösung (0,895 %) darstellen. Das Kalium vermochte selektiv die positive Komponente P_{II} auszulöschen und nach wenigen Minuten entstand eine reine negative Monophasie.

Den Versuchsergebnissen liegen 1500 ausgewertete Elektroretinogramme zugrunde.

C. Ergebnisse

I.

Läßt man ein ERG in den off-Effekt eines vorausgehenden ERG einwandern, so bricht die a-Welle des 2. ERG den off-Effekt des 1. ab und wird dabei zunehmend tiefer. Dieser negative Einbruch, in der

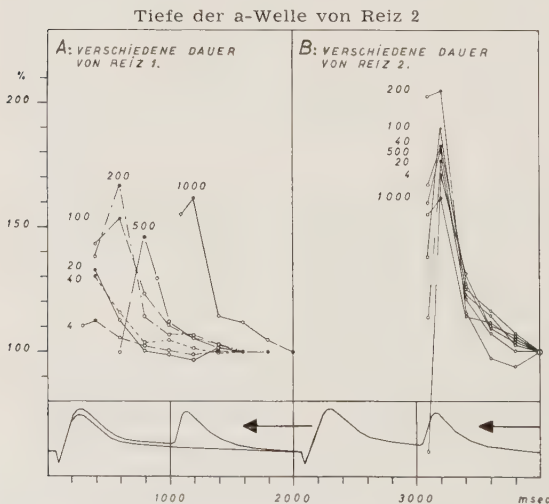
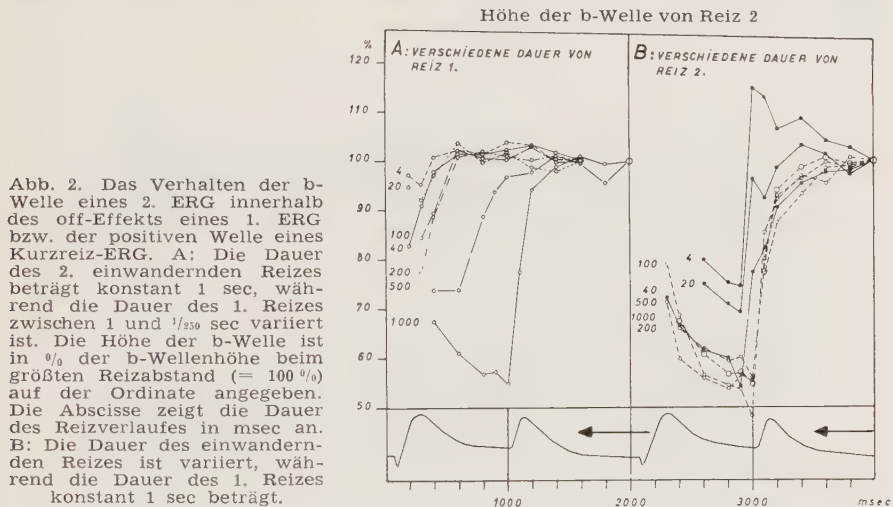


Abb. 1. Das Verhalten der a-Welle eines 2. ERG innerhalb des off-Effekts eines 1. ERG bzw. der positiven Welle eines Kurzreiz-ERG. A: Die Dauer des 2. einwandernden Reizes beträgt konstant 1 sec, während die Dauer des 1. Reizes zwischen 1 und $1/250$ sec variiert. Die Tiefe der a-Welle ist in % der a-Wellentiefe beim größten Reizabstand (= 100 %) auf der Ordinate angegeben. Die Abscisse zeigt die Dauer des Reizverlaufes in msec an. B: Die Dauer des einwandernden Reizes ist variiert, während die Dauer des 1. Reizes konstant 1 sec beträgt.

angelsächsischen und skandinavischen Literatur „negative notch“ genannt, erreicht seine größte Tiefe, wenn der 2. Reiz 200 msec nach dem Ende von Reiz 1 beginnt, d. h. etwa auf die Spitze des off-Effekts des 1. ERG gesetzt wird. Im ansteigenden Teil des off-Effekts wird die „negative notch“ wieder kleiner. Wird der Reizabstand 0 msec

und beginnt der 2. Reiz dann im ablaufenden 1. ERG, so tritt keine negative Kerbe mehr auf. Die Diagramme in Abb. 1 B mit der Reizdauer von Reiz 2 als Parameter zeigen, daß diese Gesetzmäßigkeit grundsätzlich für alle Reizzeiten von Reiz 2 gilt. Ein entsprechendes Kurvenbeispiel ist in Abb. 3 A und B wiedergegeben.

Charakteristische Unterschiede bei den einzelnen Reizzeiten zeigen sich dagegen, wenn die kurzen Lichtreize zuerst gegeben werden, d. h. wenn Reiz 1 eine verschiedene Dauer hat (Diagramme in Abb. 1 A, Reizdauer von Reiz 1 als Parameter). Da die „negative notch“ nur im Verlauf eines off-Effekts auftritt, ist zu erwarten, daß die kurzen Reize, die keinen off-Effekt in ihrem zugehörigen ERG mehr erscheinen lassen, auch keinen



negativen Abbruch zeigen. Wie die Abb. 1 A beweist, ist das durchaus nicht der Fall. Zwar ist die „negative notch“ bei den längeren Reizen deutlicher ausgeprägt als bei den kürzeren, aber selbst ein Reiz von 4 msec Dauer ruft noch eine Vertiefung der a-Welle des 2. ERG um etwa 10 % hervor. In dem Maße, wie der off-Effekt bei Verkürzung der Reizdauer in die zugehörige b-Welle hineinrückt, wandert auch die „negative notch“ mit und erreicht immer an der Stelle ihre größte Amplitude, an der ein off-Effekt zu erwarten wäre. Die b-Welle der ERG kurzer Lichtreize kann somit nicht ein reiner on-Effekt sein, sondern muß noch off-Prozesse enthalten. —

Deutliche Beziehungen zur Reizdauer ergeben auch die Auswertungen aller b-Wellen des 2. ERG, wenn die ERG von Lichtreizen verschiedener Dauer in den off-Effekt eines 1. ERG konstanter Dauer einwandern (Diagramme in Abb. 2 B, Reizdauer von Reiz 2 als Parameter und als Kurvenbeispiel Abb. 3 A). Bei größeren Abständen zwischen Reiz 1 und Reiz 2 verändert sich die b-Welle des 2. ERG zunächst nicht. Erst im Bereich des off-Effekts beginnt die Höhe dieser Welle abzu-

nehmen, und etwa 200 msec nach Reiz 1 setzt ein steiler Abfall ein. Das Amplitudenminimum fällt dabei mit dem Ende des 1. Reizes zusammen. Innerhalb des 1. ERG nimmt die b-Welle des 2. ERG wieder an Höhe zu, bis sie mit der b-Welle des 1. ERG verschmilzt. Wie die Diagramme in Abb. 2 B zeigen, ändert sich dieses Verhalten aber zunehmend, je kürzer die Reize werden. Bei einer Reizdauer von 40 msec fällt eine Retardation im Abfall der b-Wellenhöhe auf, und das Kurvenminimum liegt nunmehr 100 msec vor der Beendigung des 1. Reizes. Eine weitere Verkürzung der Reizzeit läßt diese Veränderungen noch deutlicher hervortreten. Der Abfall der b-Welle wird wesentlich geringer. Dabei zeigt ein Reiz von 4 msec Dauer sogar einen Anstieg der b-Wellenamplitude und der steile Abfall beginnt erst innerhalb des 1. ERG, wobei das Kurvenminimum höher als bei den längeren Reizen liegt. —

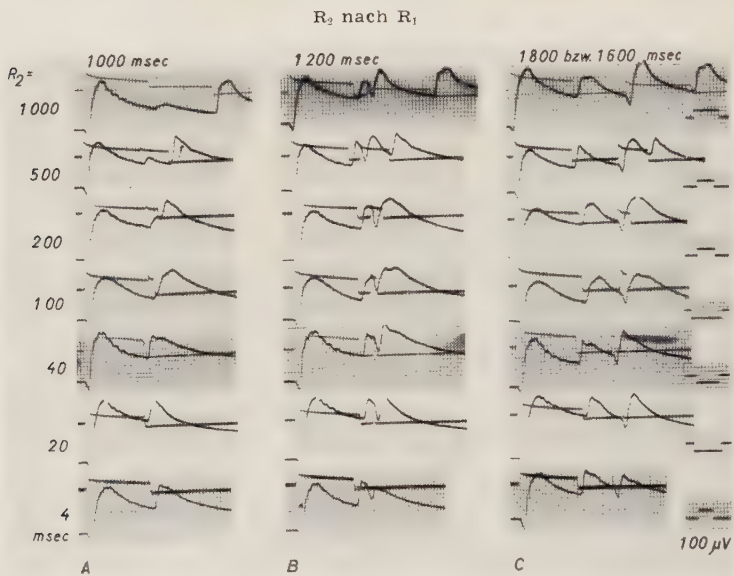


Abb. 3. Das Verhalten der a-, b- und d-Welle eines 2. Reizes verschiedener Dauer im Verlaufe des off-Effekts eines ERG konstanter Dauer (1 sec). Die Kurvenbeispiele sind von rechts nach links zu verfolgen und zeigen: 1. die Vertiefung der a-Welle bei allen Zeiten von Reiz 2 (B) und das Verschwinden der a-Welle, wenn beide Reize unmittelbar hintereinander gegeben werden (A); 2. die Unterdrückung der b-Welle, die bei längeren Dauern von Reiz 2 vollständiger als bei den kürzeren (A) ist; und 3. die Erhöhung des off-Effekts des 2. ERG ($R_2 = 1000$ und 500 msec) und das Auftauchen eines neuen off-Effekts ($R_2 = 200, 100, 40$ msec) in den Kurvensäulen A und B.

Ein unterschiedliches Verhalten der 2. b-Welle ergibt sich auch, wenn die Dauer von Reiz 1 variiert wird, während in dieser Versuchsserie die Reizzeit des einwandernden 2. Reizes bei 1 sec konstant gehalten wird. Die Verminderung der b-Welle des 2. ERG beginnt immer an der Stelle, wo diese Welle in den off-Effekt des 1. ERG, d. h. in dessen abklingende Erregung fällt. In Abb. 2 A ist die Amplitudenverminderung bei den verschiedenen Reizzeiten von Reiz 1 dargestellt. Es ist auffällig, daß die b-Welle von Reiz 2 mit Verkürzung der Dauer von Reiz 1 nicht nur später

abfällt, sondern daß die Unterdrückung auch geringer wird. Bei der kürzesten Reizzeit liegt das Maximum dieser Unterdrückung 300 msec nach Beginn von Reiz 1 und beträgt etwa 96 % des Bezugswertes (vgl. in Abb. 6 Kurven von V_{14} mit denen von V_{13}).

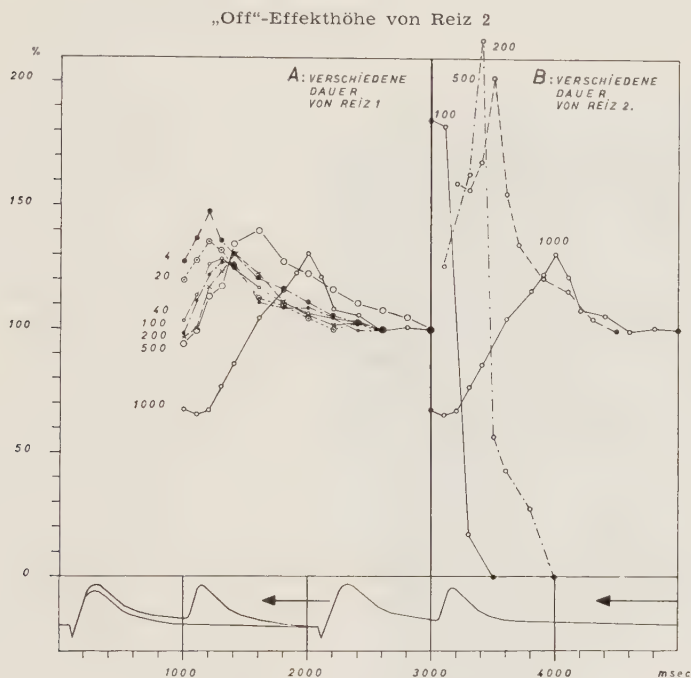


Abb. 4. Das Verhalten des off-Effekts eines 2. ERG, wenn der 2. Reiz innerhalb eines off-Effekts eines 1. ERG bzw. der positiven Welle eines Kurzreiz-ERG gesetzt wird. A: Die Dauer des 2. einwandernden Reizes beträgt konstant 1 sec, während die Dauer des 1. Reizes zwischen 1 und $\frac{1}{250}$ sec variiert ist. Die Höhe des off-Effekts ist in % der off-Effekthöhe beim größten Reizabstand (= 100 %) auf der Ordinate angegeben. Die Abszisse zeigt die Dauer des Reizverlaufes in msec an. B: Die Dauer des einwandernden Reizes ist variiert, während die Dauer des 1. Reizes konstant 1 sec beträgt. Die Höhe des off-Effekts der Reizdauern 200 und 100 msec ist bei den Reizabständen mit 0 % angegeben, bei denen ein off-Effekt noch nicht sicher auszumessen war.

Nach den Veränderungen, die die a- und b-Welle des 2. ERG erfahren haben, war die Frage von besonderem Interesse, wie sich der off-Effekt und speziell die off-Prozesse der ERG kurzer Lichtreize unter den Bedingungen der Doppelreize verhalten würden. Tritt in einem ERG ein off-Effekt auf, so kann dieser in jeder Phase seines Verlaufs durch einen 2. Lichtreiz abgebrochen werden. Dabei ist es gleichgültig, welche Dauer der 2. Reiz hat. Als Ausdruck dieses Abbruchs erscheint im Doppelreiz-ERG eine tiefe negative Kerbe. Daß auch die positive Welle der Kurzreiz-ERG noch off-Prozesse enthält, die abgebrochen werden können, zeigt das bereits oben beschriebene Auftreten der „negative notch“ innerhalb dieser Welle. Auch im off-Effekt des 2. ERG ergeben sich charakteristische Veränderungen, wenn zwei Reize kurz hintereinander gesetzt werden. Je weiter das 2. ERG in den off-Effekt des 1. ERG

hineinrückt, desto größer wird die Amplitude des 2. off-Effekts. Diese off-Effekterhöhung erreicht ihr Maximum, wenn beide Reize unmittelbar hintereinander liegen, d. h. der off-Effekt des 1. ERG maximal unterdrückt wird. Dauert der 2. Reiz 1000 msec, so liegt die größte off-Effektamplitude 1000 msec nach dem Ende des 1. Reizes; beträgt die Reizdauer nur 500 msec, so liegt

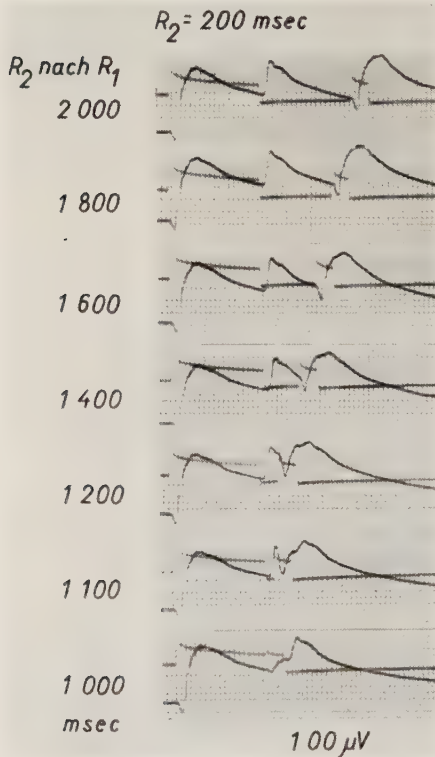


Abb. 5. Das Auftauchen eines off-Effekts im ERG von 200 msec, wenn dieses ERG in den off-Effekt eines vorausgehenden ERG (Dauer 1 sec) von hinten her einwandert. Die positive Welle des kurzen Reizes spaltet sich in eine b-Welle und einen off-Effekt.

wenn die zugehörige b-Welle den off-Effekt des 1. Reizes maximal unterdrückt. Das früheste Auftreten eines solchen neuen off-Effekts liegt bei einer Dauer von Reiz 2 mit 200 msec 1000 msec nach dem Ende des 1. Reizes und bei 100 msec Dauer von Reiz 2 bei einem Reizabstand von 500 msec. In einigen Versuchen konnte sogar bei einer Dauer von Reiz 2 mit 40 msec eine zweite Welle als off-Effekt beobachtet werden, obwohl sie nicht genau auszumessen war. Die Diagramme in Abb. 4 B zeigen die graphische Aufzeichnung dieser Verhältnisse bei Eintragung der Dauer von Reiz 2 als Parameter und in Abb. 5 sind entsprechende Kurvenbeispiele zu sehen. Diese off-Effekterhöhung erklärt — wenigstens zum Teil

die Erhöhung entsprechend 500 msec nach Reiz 1 und ist bemerkenswerterweise etwa 50 % größer als bei einer Reizdauer von 1 sec (Diagramme in Abb. 4 B mit der Dauer von Reiz 2 als Parameter und Abb. 3 als Kurvenbeispiel). Da kurze Reize zwar keinen off-Effekt im ERG erscheinen lassen, aber dennoch off-Prozesse auslösen, werden sich auch bei diesen Reizen bestimmte Veränderungen ergeben müssen. Bei Verwendung dieser Reizzeiten kann man einen interessanten Befund erheben. Es erhalten nämlich ERG bei Lichtreizen von 200 und 100 msec Dauer, die allein niemals einen off-Effekt aufweisen, plötzlich einen off-Effekt, wenn sie in den off-Effekt eines vorausgehenden ERG gesetzt werden. Dicht hinter der b-Welle des 2. ERG erscheint eine zweite, als off-Effekt anzusprechende Welle, die mit der Verkürzung des Reizabstandes rasch an Höhe gewinnt. Dieser neu auftauchende off-Effekt erreicht seine größte Amplitude auch dann,

— das unterschiedliche Verhalten der b-Welle des 2. ERG bei den verschiedenen Reizzeiten (s. Abb. 2 B). Bei den kurzen Reizen bleibt diese Erhöhung in der b-Welle verborgen und bedingt dadurch die oben beschriebene Retardation im Abfall bzw. die Vergrößerung der b-Wellen-amplitude. Erst wenn der kurze Reiz vor den off-Effekt des 1. ERG gesetzt wird, beginnt der steile Abfall. Offensichtlich besteht ein Zusammenhang zwischen der Unterdrückung des off-Effekts vom 1. ERG und der Erhöhung des off-Effekts des 2. ERG insofern, daß die off-Prozesse des 1. ERG durch den 2. Lichtreiz abgestoppt und mit dem off-Effekt des 2. ERG nachgeholt werden. Auch bei den längeren Reizzeiten nimmt die off-Effekterhöhung wieder ab, sobald Reiz 2 in den 1. Reiz weiter hineinrückt. Diese Verminderung erfolgt in dem Maße, wie sich der off-Effekt von Reiz 1 jetzt durchsetzen kann. —

Werden nun die Versuchsbedingungen umgestellt und ändert sich die Dauer von Reiz 1 bei konstanter Dauer von Reiz 2, so beweisen auch diese Versuche den Zusammenhang zwischen den Veränderungen der beiden off-Effekte. Je weiter die off-Prozesse des 1. Reizes mit der Verkürzung der Reizdauer in die zugehörige b-Welle einwandern, desto später tritt das Maxi-

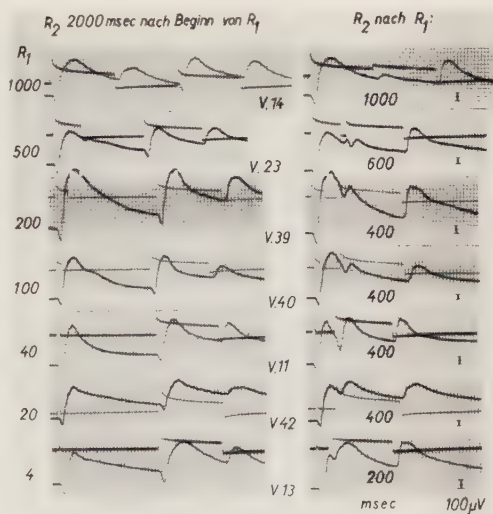


Abb. 6. Das Verhalten der a-, b- und d-Welle eines 2. ERG konstanter Reizdauer (1 sec), wenn der 2. Reiz in den off-Effekt eines vorausgehenden ERG bzw. die positive Welle eines Kurzreiz-ERG gesetzt wird. Die „negative notch“ innerhalb der positiven Welle eines Kurzreiz-ERG ist hier besonders deutlich in der 5. Kurvenreihe ($R_1 = 40$ msec) zu sehen (vgl. Text). Die b-Welle des 2. ERG wird bei den längeren Dauern von Reiz 1 wesentlich stärker unterdrückt als bei den kürzeren (vgl. z. B. Kurven von V_{14} mit denen von V_{13}). Eine Erhöhung des off-Effekts des 2. ERG tritt bei allen Dauern von R_1 ein.

mum der off-Effekterhöhung des 2. ERG ein (Diagramm in Abb. 4 A, Dauer von Reiz 1 als Parameter und Abb. 6 als Kurvenbeispiel). Dauert der 1. Reiz 500 msec, so liegt das Maximum 500 msec nach dem Ende dieses Reizes; dauert der 1. Reiz 4 msec, so erreicht die off-Effekterhöhung des 2. ERG ihre größte Amplitude, wenn der 2. Reiz 200 msec nach Beginn des 1. Reizes gegeben wird, d. h. etwa auf den Gipfel der b-Welle dieses ERG.

II.

Mit dem Einsetzen des Lichtreizes fällt nach einer außerordentlich kurzen Latenzzeit die negative Phase steil ab und geht dann in ein leicht abfallendes Plateau über. Beim Abbruch der Belichtung kehrt die Phase gegen die Nulllinie zurück, ohne das Ausgangsniveau jedoch wieder

zu erreichen. Dieses Verhalten ändert sich bei einer Verkürzung der Reizdauer. Das Plateau wird kürzer und verschwindet bei einer Reizzeit von 100 msec ganz, so daß jetzt auf Belichtung nur eine muldenförmige Kurve auftritt. Der tiefste Punkt dieser Mulde liegt bei allen kurzen Reizen 150—200 msec nach Reizbeginn. Selbst wenn der Reiz nur 4 msec dauert, entwickelt sich die Phase P_{III} noch etwa 150 msec über den Abbruch der Belichtung hinaus und kehrt erst dann gegen die Nulllinie zurück. Da auch das vollständige ERG kurze Lichtblitze längere Zeit überdauert, sollte man

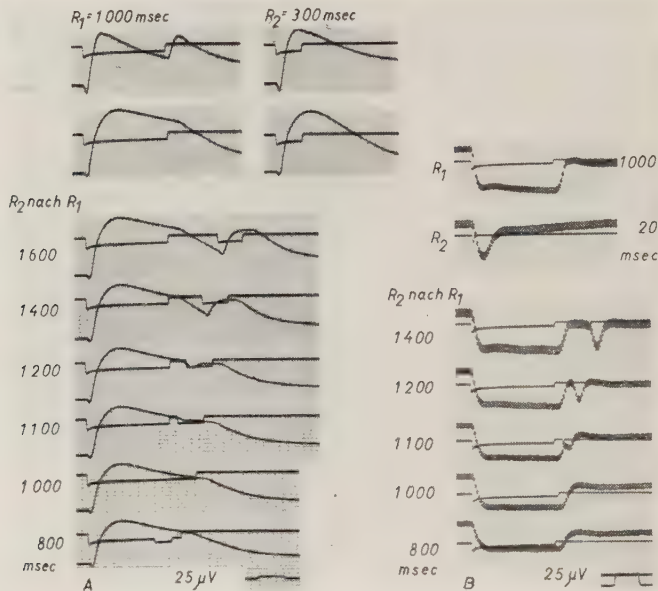


Abb. 7. A: Das Verhalten der positiven Phase P_{II} unter den Bedingungen der Doppelreizung. Die Phase P_{II} wurde mit Hilfe einer 10 %igen Alkohol-Glucose-Lösung isoliert. Die Einwirkungsdauer betrug 12 min. Dauer von Reiz 1: 1000 msec; Dauer von Reiz 2: 300 msec (Erklärung s. Text). B: Das Verhalten der negativen Phase P_{III} . Die Reaktivierung der negativen Phase auf einen 2. Reiz wird umso geringer, je kleiner der Abstand zwischen Reiz 1 und Reiz 2 gehalten wird. Die Phase P_{III} wurde mit Hilfe einer KCl-Lösung (0,895 %) isoliert. Die Einwirkungsdauer betrug 10 min. Dauer von Reiz 1: 1000 msec; Dauer von Reiz 2: 20 msec.

von der positiven Phase ein analoges Verhalten erwarten. Tatsächlich beträgt hier das Zeitintervall zwischen dem Reizbeginn und der größten Amplitude von P_{II} 200—300 msec. Eine weitere Abhängigkeit der Phasen von der Belichtungsdauer zeigt sich darin, daß mit der Verkürzung der Reizzeit die Amplitude sowohl der negativen, als auch der positiven Komponente geringer wird. —

Werden nun mit den isolierten Phasen P_{II} und P_{III} Doppelreizversuche unternommen, so ergeben sich folgende Bilder:

Ein 2. Reiz führt zu einer erneuten Reaktivierung der negativen Phase P_{III} . Bei den längeren Reizzeiten von Reiz 2 erreicht diese Phase P_{III} wieder das Niveau, das sie während der ersten Belichtung hatte. Bei sehr kurzen Reizen (20 und 4 msec) ist das jedoch nicht der Fall. Je näher Reiz 2

an Reiz 1 heranrückt, desto geringer wird die Reaktivierung (Abb. 7 B). Liegen beide Reize unmittelbar hintereinander, so wird die Dauer der negativen Phase des 1. Reizes um den Betrag des 2. Reizes verlängert, ohne daß sich eine erkennbare Potentialänderung zeigt. Das gleiche gilt für den Fall, daß der 2. Reiz innerhalb des 1. Reizes einsetzt, wobei natürlich die Verlängerung der negativen Komponente fortfällt, wenn auch Reiz 2 innerhalb des 1. Reizes endet. Gehen nun bei der Umkehrung der Versuchsbedingungen die kurzen Reize voraus, so reagiert die negative Phase auf einen 2. Reiz mit einer weiteren Vertiefung. Die Tatsache, daß die Amplitude der negativen Phase mit einer Verkürzung der Reizdauer verringert wird, kann dieses Verhalten erklären. Eine derartige Reaktion der Phase P_{III} kann bei den kürzeren Reizen (4 und 20 msec) 200 msec, bei den längeren Reizen (100 und 200 msec) 400 msec nach Beginn von Reiz 1 beobachtet werden; ein Befund, der nach dem Auftreten einer „negative notch“ im abfallenden Schenkel der b-Welle der kurzen Reize zu erwarten war.

Die positive Phase zeigt sich unter den Bedingungen der Doppelreizung 100 msec nach dem Ende des 1. Reizes durch einen 2. Reiz neuerlich erregbar. Je größer der Reizabstand gehalten wird, desto deutlicher vermag sich der 2. Reiz bei allen Reizzeiten durchzusetzen. Werden beide Reize unmittelbar hintereinander gesetzt oder Reiz 2 innerhalb des 1. Reizes, so verhält sich die positive Phase ebenso wie die negative. Diejenigen Reizzeiten, bei denen im ERG plötzlich ein off-Effekt auftritt, zeigen noch ein besonderes Phänomen. Die positive Phase dieser Reize erreicht bei einer Einzelreizung 400 msec nach Reizbeginn ihr Maximum. Bei den Doppelreizversuchen ist dieses aber schon nach 200 msec der Fall, und das Maximum bleibt in Form eines Plateaus noch weitere 200 msec bestehen ehe der Abfall einsetzt. Abb. 7 A zeigt als Beispiel eine Reizdauer von 300 msec; die gleiche Beobachtung haben wir aber auch bei Reizzeiten von 200 und 100 msec gemacht.

Werden nun schließlich die kurzen Reize zuerst gesetzt, so kann der längere 2. Reiz sich 300 msec nach Beginn eines Reizes von 4 msec bzw. 600 msec nach Beginn eines Reizes von 200 msec durchsetzen. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den entsprechenden Ergebnissen beim unbeeinflussten ERG. Vergleicht man überhaupt das zeitliche Auftreten einer 2. b-Welle mit dem Hervortreten der 2. Monophasie, so zeigt sich, daß die isolierte positive Phase P_{II} zu träge reagiert. Dagegen läßt sich das Verhalten der isolierten negativen Phase P_{III} weitgehend mit den entsprechenden ERG-Befunden in Einklang bringen.

D. Besprechung der Ergebnisse

Die Veränderungen, die ein ERG bei einer Verkürzung der Reizdauer erfährt, zeigen sich besonders früh an der d-Welle, die nach dem Ende einer Belichtung als positive Welle, off-Effekt, im ERG erscheint. Die Belichtungszeit, die für das Auftreten einer d-Welle zur a- und b-Welle notwendig ist, die bioelektrische „Chronopsie“ des Auges (d. h. die erforderliche Nutzzeit zur Erzeugung eines vollständigen ERG), wird in der Lite-

ratur recht unterschiedlich angegeben. Die eigenen Versuche bestätigen die Ansicht von *Piper*²⁵, der eine Reizzeit von etwa 0,3 sec fordert. Es scheint so, als ob die Retina durch die Belichtung erst eine gewisse Zeit vorbereitet werden muß, damit sie auf den Abbruch der Belichtung reagieren kann (*Granit*¹⁴). Die mit dem off-Effekt einhergehenden Vorgänge bestätigen zum Teil diese Ansicht. Während die spezifisch auf den Reizabbruch reagierenden Elemente der Retina bei kurzen Reizen bisher keine registrierbaren Entladungen zeigen — *Hartline*²⁰ gibt eine Zeit von 180 msec an —, kehrt die negative Phase immer schneller zur Nulllinie zurück als die positive. Die Interferenz beider Phasen bedingt bei einer genügend langen Reizzeit das Auftreten eines sichtbaren off-Effekts im ERG. Liegt die Belichtungsdauer unterhalb der bioelektrischen Nutzzeit des Auges, so kehrt die negative Phase innerhalb der Gipfelzeit bzw. des ansteigenden Schenkels der positiven Phase zurück, ein Befund, den bereits *Piper*²⁵ 1911 bei seiner Differenzkonstruktion der Kurzreiz-ERG beschrieb. Die Verschmelzung des off-Effekts mit der b-Welle bedeutet aber nicht, daß die Retina nicht mehr mit off-Prozessen auf den Abbruch einer Belichtung reagiert. In einem Reizzeitbereich von 200—300 msec tritt eine Erhöhung der b-Welle auf (*Jolly*²¹; *Müller-Limmroth*²²) und die oben beschriebenen Versuche zeigen, daß selbst eine Belichtungsdauer von 4 msec off-Prozesse auszulösen vermag. Der off-Effekt im ERG ist nur eine unter bestimmten Bedingungen registrierbare Erscheinungsform der zugrunde liegenden off-Prozesse, die auch bei außerordentlich kurzen Reizzeiten vorhanden sind.

Unter den Bedingungen der Doppelreizung erweisen sich die durch kurze Reize ausgelösten off-Prozesse als qualitativ gleichwertig mit den entsprechenden Prozessen der längeren Reize, wenn auch quantitative Unterschiede bestehen. Der erste Effekt eines Lichtreizes auf den off-Effekt eines vorhergehenden ERG ist eine tiefe a-Welle, die durch die Reaktivierung der negativen Phase bedingt ist. Dieser negative Einbruch trifft mit der präexcitatorischen Hemmung im Sehnerven zusammen, die nach *Hartline*²⁰ die reinen off-Elemente betrifft. Setzt man einen Lichtreiz innerhalb eines Kurzreiz-ERG, so tritt in gleicher Weise sowohl ein negativer Einbruch als auch eine Reaktivierung der Phase P_{III} ein, und man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß auch hier eine präexcitatorische Hemmung der nur auf den Abbruch einer Belichtung reagierenden Retinaelemente erfolgt. Der quantitative Unterschied zwischen den off-Prozessen der langen und kurzen Reize besteht darin, daß bei den Kurzreiz-ERG die „negative notch“ weniger deutlich ausgeprägt ist, d. h. die off-Prozesse, die durch die Wiederbelichtung gehemmt werden können, geringer sind.

Die Wirkung der postexcitatorischen Hemmung läßt sich an der Verminderung der b-Welle eines 2. ERG erkennen, wenn dieses ERG in zeitlich verschiedenen Abständen nach dem Ende eines vorausgehenden ERG gesetzt wird. Wie die oben beschriebenen Versuche zeigen, ist die postexcitatorische Hemmung des 1. Reizes nie so stark, daß sie die b-Welle des 2. ERG vollständig zu unterdrücken vermag. Verändert man die Dauer des

vorangehenden Reizes, so wird die Unterdrückung der b-Welle des 2. Reizes geringer. Die Intensität der postexcitatorischen Hemmung muß also von der Dauer des sie bewirkenden Reizes abhängig sein. Dieser Befund ergänzt das Ergebnis von Dodt⁶, der die Intensität der Hemmung von der Stärke des sie bewirkenden Reizes abhängig fand.

Andrée und Müller-Limmroth² konnten kürzlich nachweisen, daß auch die b-Welle eine postexcitatorische Hemmung im Gefolge hat. Diese Hemmung vermag die Amplitude der b-Welle eines 2. ERG zu vermindern und die a-Welle sogar vollständig zu unterdrücken. Die oben dargestellten Untersuchungen zeigen den gleichen Befund.

Folgen zwei Lichtreize kurz aufeinander, so unterliegt der off-Effekt des 2. ERG charakteristischen Veränderungen. Je näher das 2. ERG an das 1. heranrückt, d. h. je vollständiger die präexcitatorische Hemmung des 2. ERG die off-Prozesse des 1. unterdrückt, desto größer wird die Amplitude des 2. off-Effekts. Müller-Limmroth und Andrée²³ versuchten in einer früheren Arbeit diese off-Effekterhöhung über eine Isolierung der einzelnen Teilphasen des ERG zu erklären. Sie fanden, daß auf einen 2. Reiz eine weitere Vertiefung der negativen Phase P_{III} eintrat. Dadurch kehrte diese Phase nach dem Ende des 2. Reizes von einem tieferen Niveau als bei einem Einzelreiz gegen die Nulllinie zurück und rief durch die Interferenz mit der positiven Phase P_{II} den hohen off-Effekt hervor. Die in dieser Arbeit beschriebenen Doppelreizversuche mit der negativen Phase zeigen die Vertiefung auf einen 2. Lichtreiz zwar nicht, bieten aber auch keinen Anhalt für eine neue Deutung der off-Effekterhöhung. Es muß daher weiteren spezifischeren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die eindeutigen Beziehungen zwischen der Unterdrückung des off-Effekts des 1. ERG und der gleichzeitigen Erhöhung des off-Effekts des 2. ERG mittels der Differenzkonstruktion zu erklären.

Wie groß die gegenseitige Beeinflussung successiv ablaufender ERG ist, zeigt sich besonders darin, daß Kurzreiz-ERG, die sonst nie einen off-Effekt aufweisen, plötzlich einen solchen erhalten, wenn sie in den off-Effekt eines vorausgehenden ERG gesetzt werden. Unter diesen besonderen Bedingungen erhalten Kurzreiz-ERG von 200 und 100 msec Dauer einen off-Effekt, und eigene noch nicht abgeschlossene Versuche zeigen, daß auch Reize von nur 20 msec Dauer einen off-Effekt im ERG erscheinen lassen, wenn die Intensität dieser Reize erhöht wird. Da der off-Effekt ein Interferenzphänomen zwischen der negativen Phase P_{III} und der positiven Phase P_{II} (Frosch) darstellt, kann die Erklärung dieses off-Effekts der Kurzreiz-ERG nur darin liegen, daß sich die Teilkomponenten des ERG unter den Bedingungen der Doppelreizung anders verhalten als bei einem Einzelreiz. Unsere Versuche mit den isolierten Teilphasen lassen folgende Deutung zu: Auf einen 2. Lichtreiz (300 bis 100 msec Dauer) reaktiviert sich die negative Phase P_{III} und kehrt in Abhängigkeit von der Reizdauer über ein kleines Plateau zur Nulllinie zurück. Die Latenzzeit der positiven Phase P_{II} reicht etwa bis zu diesem Plateau, so daß ihr Anstieg eine positive Welle, die b-Welle, im ERG bedingt, da sich die Phase P_{III} in diesem Zeitraum praktisch nicht verändert. Nach verhältnismäßig kurzer

Anstiegszeit geht die positive Phase in ein Plateau über, in dessen Verlauf die negative Phase gegen die Nulllinie zurückkehrt. Dadurch ist nun relativ mehr Positivität vorhanden, die im ERG als 2. positive Welle, off-Effekt, erscheint. Wir sind uns darüber klar, daß diese Deutung nur hypothetischen Charakter haben kann, da gerade die auf pharmakologischem Wege isolierte positive Phase bei allen unseren Versuchen nur bedingt mit den entsprechenden ERG-Befunden in Einklang zu bringen ist.

Zusammenfassung

An isolierten Froschbulbi wurden bei Registrierung der Elektroretinogramme (ERG) Versuche mit Doppelreizen unternommen und dabei die Dauer eines Reizes variiert. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Kurze Reize, die keinen off-Effekt im ERG entstehen lassen, können dennoch off-Prozesse in der Retina auslösen. Das Ausmaß dieser off-Prozesse ist direkt abhängig von der Reizdauer.
2. In dem Maße, wie die präexcitatorische Hemmung eines 2. Reizes die off-Prozesse eines vorausgehenden ERG unterdrückt, vergrößert sich der off-Effekt des 2. ERG.
3. Kurzreiz-ERG, die gewöhnlich keinen off-Effekt aufweisen, erhalten einen solchen, wenn sie in den off-Effekt eines vorangegangenen ERG gesetzt werden.
4. Die Wirkung der postexcitatorischen Hemmung eines Reizes läßt sich an der Verminderung der b-Welle eines 2. ERG erkennen. Der Hemmungseffekt des 1. Reizes ist niemals so stark, daß er die b-Welle des 2. ERG vollständig zu unterdrücken vermag.
5. Die Verminderung der b-Welle eines 2. ERG wird bei den kürzeren Dauern von Reiz 2 durch die parallel-laufende Erhöhung der off-Prozesse innerhalb dieser 2. b-Welle verdeckt.
6. Die „Intensität“ der postexcitatorischen Hemmung ist direkt abhängig von der Dauer des sie bewirkenden Reizes.
7. Die Amplitude der „negative notch“ ist unabhängig von der Dauer des 2. Reizes und direkt abhängig von dem Ausmaß der off-Prozesse des vorausgehenden ERG, d. h. von dessen Dauer.
8. Unterwirft man die auf pharmakologischem Wege isolierten Teilkomponenten P_{II} und P_{III} den gleichen Versuchsbedingungen wie das gesamte ERG, so läßt sich das Verhalten der Phasen nur zum Teil mit den entsprechenden ERG-Befunden in Einklang bringen.

Summary

The authors made experiments in which isolated eyeballs of frogs were exposed to double stimulations of light of varying duration. Findings: Short flashes of light elicit off-processes, the extent of which is directly dependent upon the duration of the stimulation. These off-processes appear as recordable off-effects, if a short stimulation ERG is set in the off-effect of a preceding ERG. The intensity of the post-excitatory inhibition directly depends upon the duration of the stimulation inducing such inhibition. The intensity of the pre-excitatory inhibition is independent of the duration of the second stimulation and directly dependent upon the extent of the off-processes of the 1st ERG. The behavior of the isolated phases P_{II} and P_{III} in double stimulation merely conditionally corresponds to that of the complex ERG.

Résumé

Les auteurs soumièrent des globes oculaires isolés de grenouilles à de doubles stimulations de lumière de diverse durée, ce qui donna les résultats suivants: De courts éclairs de lumière déclenchent des processus-off, dont la dimension dépend directement de la durée de la stimulation. Ces processus-off apparaissent

sous le forme d'une effet-off enregisttable, si un ERG à stimulation de courte durée est introduit dans l'effet-off d'un ERG précédent. L'intensité de l'inhibition post-excitatoire dépend directement de la durée de la stimulation qui la provoque. L'intensité de l'inhibition pré-excitatoire est indépendante de la durée de la seconde stimulation et dépend directement de la dimension des processus-off du premier ERG. Le comportement des phases isolées P_{II} et P_{III} sous stimulation double ne correspond que sous certaines conditions à celui du ERG complexe.

Schrifttum

- 1 Adrian, E. D. u. B. H. C. Matthews, J. Physiol. **63** (1927): 378 — 2 Andrée, G. u. H. W. Müller-Limmroth, Z. Biol. **106** (1954): 395 — 3 Bernhard, C. G. u. C. R. Skoglund, Acta physiol. scand. **2** (1941): 10 — 4 Brücke, v. E. Th. u. S. Garten, Pflügers Arch. **120** (1907): 290 — 5 Creed, R. S. u. R. Granit, J. Physiol. **78** (1933): 419 — 6 Dodt, E., v. Graefes Arch. **153** (1952): 152 — 7 Einthoven, W. u. W. A. Jolly, Quart. J. Exper. Physiol. **1** (1908): 373 — 8 Gotch, F., J. Physiol. **29** (1903): 388 — 9 Granit, R., ebd. **76** (1932): 1 P — 10 ders., ebd. **77** (1933): 207 — 11 ders., ebd. **85** (1935): 421 — 12 ders., ebd. **103** (1944): 103 — 13 ders., Vet. Akad. Arb. Zool. **A 36** (1945): 11 — 14 ders., Sensory mechanism of the retina, N. Y. 1947 — 15 ders. u. L. A. Riddell, J. Physiol. **81** (1934): 1 — 16 ders. u. P. O. Therman, ebd. **81** (1934): 47 P — 17 diess., ebd. **83** (1935): 359 — 18 diess., ebd. **91** (1937): 127 — 19 Hartline, H. K., Amer. J. Physiol. **113** (1935): 59 P — 20 ders., ebd. **121** (1938): 400 — 21 Jolly, W. A., J. Exper. Physiol. **2** (1909): 363 — 22 Müller-Limmroth, H. W., Pflügers Arch. **257** (1953): 35 — 23 ders., u. G. Andrée, Z. Biol. **105** (1953): 324 — 24 Ottoson, D. u. G. Svaetichin, Acta physiol. scand. **29** (Suppl. **106**) (1953): 538 — 25 Piper, H., Arch. Anat. Physiol. **1911**, 85

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
(Direktor: Professor Dr. Dr. A. W. Forst)*

Über die Wirkung von Naphthochinonen auf die Kapillarresistenz

Von Albert Herz

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 4. Januar 1955

Zahlreiche Substanzen, welche die Kapillarresistenz (KR) erhöhen oder die Permeabilität der Kapillaren vermindern wie Flavonoide, Adrenalin, Gallussäure, Pyrogallol, Hämatoxylin sind Polyoxybenzole und können in Chinone übergehen, oder haben, wie Adrenochrom, selbst Chinonstruktur. Bei einer derartigen Wirkung auf die Kapillaren ist nach *Muschaweck*²³ die Dioxybenzolkonfiguration bedeutsam, und es wird in Erwägung gezogen, ob bei der Kapillarabdichtung durch Lokalanästhetika die Entstehung chinoider Körper aus den Bruchstücken Paraaminobenzoessäure oder -salicylsäure eine Rolle spielen könnte¹⁷.

Naphthochinone besitzen eine mehr oder weniger ausgeprägte Vitamin K-Aktivität. Für dieses Vitamin wird allgemein lediglich eine Wirkung auf die Blutgerinnung angenommen; Befunde, die für einen Angriffspunkt an den Kapillaren sprechen, sind demgegenüber vereinzelt geblieben. Neben der Aufklärung von etwaigen Beziehungen zwischen Chinonstruktur und Kapillarfunktion hat eine Untersuchung der Beeinflussung der KR durch Naphthochinone möglicherweise auch praktische Bedeutung in Hinsicht auf die Therapie mit diesem Vitamin.

Methodik

Als Versuchstiere dienten weiße Meerschweinchen mit einem Gewicht von 400—600 Gramm. Während der Versuchszeit waren die Tiere in einem Thermo-
statenraum bei $23 \pm 1^\circ \text{C}$ untergebracht. Auch die Messung der KR wurde dort vorgenommen. Eine konstante Raumtemperatur war in Hinsicht auf mögliche Veränderungen der KR durch Temperaturschwankungen wünschenswert, für die Bestimmung der Hauttemperatur aber unbedingt erforderlich. Die KR wurde mit Hilfe der Saugmethode ermittelt. Eine Saugglocke von 7 mm Durchmesser war über ein Ausgleichsgefäß mit einer Vakuumpumpe verbunden. Im Neben-

schluß befand sich ein Quecksilbermanometer. Die Saugzeit betrug einheitlich 30 Sekunden, die Höhe des Unterdrucks wurde variiert. Die Resistenzmessung erfolgte am Rücken der Tiere in einem Abschnitt von ca. 3 cm Breite beiderseits der Wirbelsäule. Etwa 24 Stunden vor der Resistenzbestimmung wurde der entsprechende Hautabschnitt sorgfältig rasiert. Da die KR selbst in diesem begrenzten Hautbereich nicht genau die gleiche war, wurde für jede KR-Ermittlung eine Anzahl von Saugungen, etwa 12, an verschiedenen Stellen vorgenommen und zur Beurteilung einer Veränderung der KR das Ergebnis der Saugungen an etwa entsprechenden Hautpartien verglichen. Die Eintragung des Ergebnisses jeder einzelnen Saugung auf einer topographischen Skizze des Meeresschweinchenrückens erleichterte die Auswertung. Ein größerer Unterdruckbereich wurde in Sprüngen von 25 mm Hg Druckunterschied durchgetestet und jener Unterdruck ermittelt, welcher etwa bei der Hälfte der Messungen noch Petechien in Erscheinung treten ließ. Dieser Wert wird im folgenden unter „Kapillarresistenz“ verstanden. Da jede Stelle des Paravertebralbereiches möglichst nur einmal zur Saugung herangezogen wurde, war der Zahl der KR-Bestimmungen eine Grenze gesetzt. Meist waren 4—5 Bestimmungen möglich. Die Ausgangsresistenz schwankte bei den einzelnen Tieren zwischen 75—175 mm Hg. Tiere mit höheren Werten wurden nicht zum Versuch herangezogen. Die Veränderungen der KR gegenüber dem in 1—2 Bestimmungen ermittelten Ausgangswert werden in Prozenten ausgedrückt.

Nach unseren Erfahrungen bei der KR-Messung an weit über 100 Tieren ist unter den Gegebenheiten der Methodik, insbesondere bei der nicht gleichen KR verschiedener Hautabschnitte, auch bei dem zuvor beschriebenen Verfahren eine tatsächliche Veränderung der KR nur dann wahrscheinlich, wenn diese etwa 20—25 % des Ausgangswertes beträgt; sie kann als sicher nur bei Veränderungen um mindestens 30—40 % angesehen werden.

Bei einem Teil der Versuche wurde die Hauttemperatur mit einem Thermoelement (Gerät „Thermorapid“) gemessen (dreimalige Bestimmung an drei verschiedenen Stellen des Rückens und Feststellung des Mittelwertes, Meßzeit jeweils 10 Sekunden). Mit dem gleichen Gerät wurde die Rektaltemperatur verfolgt.

Prothrombinzeitbestimmungen wurden mit der Einphasenmethode nach Quick durchgeführt. Das Blut wurde durch Herzpunktion gewonnen.

Folgende Substanzen wurden geprüft: alpha-Naphthochinon, 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Vitamin K₃), 2-Methyl-3-oxy-1,4-naphthochinon (Phthiocol), 2-Methyl-5-oxy-1,4-naphthochinon (Droseron), 2,3-Dimethyl-1,4-naphthochinon, 2,6-Dimethyl-1,4-naphthochinon. Diese Körper wurden unmittelbar vor der intramuskulären Injektion in 1,2-Propylenglykol gelöst. Kontrollversuche zeigten, daß 0,3 ccm dieses Lösungsmittels (die maximal injizierte Menge) die KR nicht verändert. Weiterhin wurden das Natriumsalz des Diphosphorsäureesters von 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (Synka-Vit) und 2-Methyl-3-phytyl-naphthochinon (synthet. Vitamin K₁, Konaktion) geprüft. Zum Vergleich wurden Versuche mit Rutin (Birutan Merck) und Hesperidin-Methylchalcon vorgenommen.*

* Die verschiedenen Naphthochinone wurden von der Firma Hoffmann-La Roche, Grenzach, Baden; Hesperidin-Methylchalcon von der Deutschen Novocillingesellschaft, München-Pasing, zur Verfügung gestellt.

Ergebnis:

Die ausgeprägteste Erhöhung der KR wurde bei 2-Methyl-naphthochinon beobachtet. Die folgende Darstellung gibt den zeitlichen Verlauf dieser KR-Erhöhung wieder.

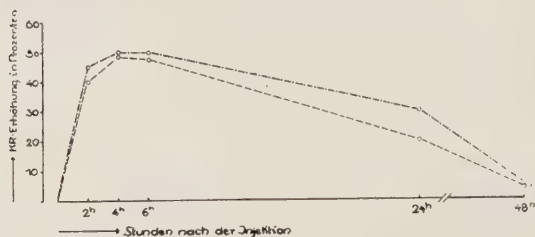


Abb. 1. Erhöhung der KR durch 2-Methyl-naphthochinon; — 2 mg/kg; --- 4 mg/kg; Mittelwerte aus je 10 Versuchen.

Die KR-Erhöhung tritt also schnell ein, der Höhepunkt der Wirkung ist etwa 4—6 Stunden nach der Injektion erreicht; 24 Stunden später ist die KR bereits wieder deutlich abgesunken und hat nach 48 Stunden fast ausnahmslos wieder den Ausgangswert erreicht.

Die folgende Aufstellung zeigt das Ergebnis der KR-Prüfung bei weiteren Naphthochinonen.

Tabelle 1

Substanz	Dosis mg/kg	Anzahl der Versuche	Ergebnis der KR-Bestimmung
2-Methyl-3-phytyl-naphthochinon (Vitamin K ₁)	5	3	keine Veränderung
	10	4	bei 3 Versuchen Erhöhung um etwa 20 %
	20	3	bei 2 Versuchen Erhöhung um etwa 20 %
2-Methyl-5-oxy-naphthochinon	2	7	bei 2 Versuch. Erhöhg. um etwa 20—25 %
	5	3	Erhöhung um 25—30 %
2-Methyl-3-oxy-naphthochinon	10	4	bei 1 Versuch Erhöhung um 25 %
alpha-naphthochinon	2	2	keine Veränderung
	4	4	bei 1 Versuch Erhöhung um 20 % bei 1 Versuch Erhöhung um 40 %
2,6-Dimethyl-naphthochinon	2	2	keine Veränderung
	10	5	keine Veränderung
2,3-Dimethyl-naphthochinon	10	6	keine Veränderung

Konnte in den Versuchen ein gewisser Anstieg der KR beobachtet werden, so war dieser jeweils etwa 4—6 Stunden nach der Injektion am deutlichsten.

Die KR-Steigerung ist also bei diesen Substanzen durchweg geringer und weniger sicher auslösbar als bei 2-Methyl-naphthochinon oder sie fehlt vollkommen.

Weitere Versuche wurden mit einem Vertreter der wasserlöslichen Naphthohydrochinonester, dem Natriumsalz von 2-Methylnaphthohydrochinondiphosphorsäure (Synka-Vit) durchgeführt. Die folgende Aufstellung zeigt das Ergebnis.

Tabelle 2

Dosis mg/kg	Anzahl der Versuche	Maximale Erhöhung der KR je Versuch
2	4	20 0/0, 30 0/0, 30 0/0, 40 0/0.
5	4	0 0/0, 25 0/0, 40 0/0, 50 0/0.
10	8	0 0/0, 0 0/0, 15 0/0, 20 0/0, 25 0/0, 25 0/0, 30 0/0, 50 0/0.
20	4	20 0/0, 30 0/0, 40 0/0, 40 0/0.

Der Verlauf der KR-Änderung nach der Injektion entsprach ungefähr dem in Abb. 1 für 2-Methyl-naphthochinon dargestellten. Das Maximum der Wirkung lag etwa 4—6 Stunden nach der Injektion, 24 Std. später war die KR oftmals wieder annähernd zum Ausgangswert zurückgekehrt; fast ausnahmslos war dies aber 48 Stunden später der Fall. Im Vergleich zu 2-Methyl-naphthochinon ist die Resistenzsteigerung geringer; in einigen Fällen war eine solche überhaupt nicht, oder nicht sicher nachweisbar.

Zum Vergleich wurden Substanzen mit Vitamin P-Charakter, Rutin und Hesperidin-Methylchalcon geprüft. Die folgende Darstellung zeigt die Wirkung von 10 mg/kg; diese Dosis entspricht, unter Berücksichtigung molarer Verhältnisse, bei 2-Methyl-naphthochinon etwa 3 mg/kg.

Ein Vergleich mit der Wirkung von 2-Methyl-naphthochinon (Abb. 1) zeigt, daß der zeitliche Verlauf der KR-Steigerung recht ähnlich ist, das Ausmaß der Wirkung bei 2-Methyl-naphthochinon aber vielleicht etwas stärker ist.

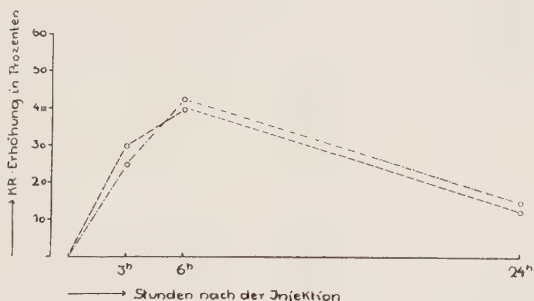


Abb. 2. KR-Steigerung durch Flavonoide. ——— Rutin, 10 mg/kg; - - - - - Hesperidin-Methylchalcon, 10 mg/kg; Mittelwerte aus je 6 Versuchen.

2-Methyl-naphthochinon (wie andere Naphthochinone) erweitert bei lokaler Einwirkung auf Schleim-

häute die Kapillaren¹⁴, es senkt den Blutdruck⁴; toxische Dosen rufen Hyperämie parenchymatöser Organe hervor²⁹. Diese Wirkungen legten eine Prüfung nahe, ob die KR-Erhöhung nicht etwa auf einer durch kollapsartige Kreislaufverhältnisse bewirkten Minderdurchblutung der Haut beruht. Da die KR von der Differenz des Druckes zwischen Kapillärinnerem und -äußerem abhängt, muß geringere Blutfülle der Kapillaren eine Erhöhung des zum Zerreißen derselben notwendigen Unterdruckes zur Folge haben. Zur Beurteilung der Hautdurchblutung wurde die Haut-

temperatur gemessen. Da die Versuche unter konstanten Umgebungsbedingungen (Thermostat) durchgeführt wurden, war es möglich, aus der Hauttemperatur auf die Durchblutungsgröße der Haut zu schließen.

Die folgende Tabelle gibt die Haut- und Rektaltemperaturen nach Injektion von 2-Methyl-naphthochinon im Vergleich zu Kontrolltieren wieder.

Tabelle 3

	10h	12h Injektion (11 Uhr 30)	Uhrzeit: 14h	16h	18h	14h (nächster Tag)
<i>Hauttemperatur in ° C.</i>						
4 mg/kg 2-Methyl-naphthochinon (Mittelwert aus 8 Versuchen)	37,3		37,3	37,5	37,6	
Kontrollen (Mittelwert aus 10 Versuchen)	37,4	37,4	37,6	37,5	37,5	
<i>Rektaltemperatur in ° C.</i>						
4 mg/kg 2-Methyl-naphthochinon (Mittelwert aus 6 Versuchen)	39,0	39,6	39,6	39,9	39,9	39,6
Kontrollen (Mittelwert aus 6 Versuchen)	39,1	39,4	39,4	39,7	39,5	39,4

Aus den Daten geht hervor, daß eine Abnahme der Hauttemperatur nicht eintritt und auch das Temperaturgefälle Kern—Körperoberfläche keine Veränderung erfährt.

In orientierenden Untersuchungen wurde geprüft, ob 2-Methyl-naphthochinon den Prothrombinspiegel über die Norm zu erhöhen vermag. Die folgende Aufstellung gibt die gefundenen Prothrombinzeiten wieder.

Tabelle 4

	Prothrombinzeit in Sekunden				
<hr/>					
5 Stunden nach Injektion von 10 mg/kg					
2-Methyl-naphthochinon	28	25	26	26	28
Kontrolltiere	27	27	28	26	29

Eine Verkürzung der Prothrombinzeit tritt also nicht ein.

Besprechung der Ergebnisse

Die mitgeteilten Daten der Hauttemperaturmessung bieten keinen Anhalt dafür, daß die KR-Erhöhung nach Injektion von 2-Methyl-naphthochinon etwa mit einer Minderdurchblutung der Haut in Zusammenhang steht. Auch bei der niedrigen Dosis von 2 mg/kg, die bereits Erhöhung der KR bewirkt (selbst bei 100 mg/kg waren noch keine ausgesprochen toxischen Wirkungen zu erkennen), sind kollapsartige Kreislaufverhältnisse als

Ursache der KR-Erhöhung unwahrscheinlich. Der Vergleich mit 2,3-Dimethylnaphthochinon, welches keine deutliche Erhöhung der KR (siehe Tabelle 1), aber nach *Cannava*⁴, bei intravenöser Injektion an Kaninchen eine stärkere Senkung des Blutdrucks hervorruft als 2-Methylnaphthochinon, spricht ebenfalls in diesem Sinne. Die hier mitgeteilten Befunde schließen jedoch nicht aus, daß die KR-Steigerung durch eine Änderung des Durchblutungsschemas der Haut zustande kommen kann. Dies wird in der Tat von einer Reihe von Autoren bei verschiedenen, die KR erhöhenden und die Durchlässigkeit der Kapillaren vermindernenden Substanzen angenommen oder in Erwägung gezogen^{26, 27}. In wieweit unter der Einwirkung derartiger Substanzen eine tatsächliche Verfestigung der Kapillarwandstruktur eintritt und nicht nur Veränderungen der Vasomotorik (Kapillartonus) stattfinden, ist weitgehend ungeklärt. Eine allenfallsige Öffnung arteriovenöser Anastomosen und dadurch bewirkter Kurzschließung des Kapillarkreislaufes scheint bisher nicht erörtert worden zu sein.

Die Prothrombinzeitbestimmungen zeigen, daß 5 Stunden nach Injektion von 2-Methylnaphthochinon — etwa zum Zeitpunkt ausgeprägtester KR-Erhöhung — eine Vermehrung des Prothrombins über die Norm nicht nachweisbar ist. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Befunden bei anderen Laboratoriumstieren und beim Menschen. Eine Abhängigkeit der KR-Erhöhung von einer Vermehrung des Prothrombins ist damit auszuschließen. (Die von einzelnen Autoren bei Anwendung verfeinerter Methoden nachgewiesenen geringfügigen Verkürzungen der Prothrombinzeit unter Einfluß hoher Vitamin-K-Gaben^{8, 30} dürften in diesem Zusammenhang ohne Bedeutung sein.) Eine derartige Beziehung war auch kaum zu erwarten, da der beobachtete schnelle Anstieg und Abfall der KR nicht der Kinetik der Prothrombinbildung entspricht. Der zeitliche Verlauf der KR-Änderung in unseren Versuchen weist vielmehr auf eine direkte Wirksamkeit als Pharmakon hin. Die in früheren Jahren oftmals diskutierte Frage der Bedeutung der Verminderung des Prothrombinspiegels für das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese ist in den letzten Jahren wieder mehr in den Hintergrund getreten; gewichtige Gründe sprechen gegen einen solchen Zusammenhang²¹. Auch ist diese Frage nicht notwendigerweise mit der hier erörterten verknüpft.

Dem Vitamin K wird allgemein lediglich eine Funktion bei der Bildung von Blutgerinnungsfaktoren (Prothrombin, Faktor VII) zuerkannt. Infolgedessen wird es zu therapeutischer Anwendung nur bei Zuständen die mit Hypoprothrombinämie einhergehen, als angezeigt erachtet^{1, 6, 11, 18}. Demgegenüber gibt es nur wenige Befunde, die für eine Wirksamkeit von Substanzen mit Vitamin-K-Aktivität auf das Kapillarsystem sprechen. *Gley* und *Delor*¹² konnten am Meerschweinchen eine nach skorbutogener Diät und Ascorbinsäure auftretende Resistenzverminderung der Kapillaren durch Vitamin K ausgleichen. Diese Beobachtung steht somit in gewisser Parallele zu der unseren. Die langdauernde Wirkung, welche diese Autoren beobachteten — eine Woche nach Injektion von 2 mg/kg Vitamin K noch kein Wiederabfall der KR — ist jedoch mit unseren Befunden nicht ohne weiteres in Einklang zu bringen. Auch die von diesen Autoren ange-

nommene Bindung der Kapillarwirkung an den Vitamincharakter der Naphthochinone findet durch unsere Befunde keine Stütze. *Fleck* und *Lille*⁹ zufolge ist die experimentelle thrombopenische Purpura bei Ratten durch Vitamin K zu beeinflussen, *Zucker*³² konnte dies jedoch nicht bestätigen. Der Autor *Pagano-Purpura*²⁴, sowie *Mathis*²² vermochten mit Vitamin K das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen zu unterdrücken. Dieser Befund ist möglicherweise mit einer Verminderung der Gefäßpermeabilität durch Vitamin K in Zusammenhang zu bringen. Für eine Wirkung auf die Kapillaren spricht auch die von *Schultz*²⁸ mitgeteilte Verkürzung der Blutungszeit durch Vitamin K. Nach Abschluß dieser Untersuchungen teilten *Eichenberger* und *Hirt*⁷ eine Abschwächung oder Verhinderung des Hühner-eiweißödems an der Ratte durch verschiedene Dioxybenzole und Chinone (meist solche, die keine Beziehung zu Vitamin K haben) mit; 2-Methylnaphthochinon erwies sich in diesen Untersuchungen, ähnlich den unseren, als einer der wirksamsten Körper.

In einer früheren Mitteilung¹⁴ wurde über starke Erweiterung der Haargefäße bei lokaler Aufbringung von Naphthochinonen auf Schleimhäute berichtet. Diese Beobachtung steht in Gegensatz zu der Wirkung einer Reihe von Substanzen, die Kapillaren abdichten, wie Flavonoide, Antihistaminika, Sympathikomimetika, die bei lokaler Applikation eine Verengung präkapillärer Sphinkteren oder der Kapillaren hervorrufen, eine Wirkung, die auch in kausalen Zusammenhang mit der Gefäßabdichtung gebracht wurde¹³. Auch Mitteilungen über Verstärkung des anaphylaktischen Schocks² und des Histaminschocks³ durch hohe Dosen von 2-Methylnaphthochinon stehen in Gegensatz zu Beobachtungen an den oben genannten kapillarabdichtenden Körpern, die hier teilweise eine Schutzwirkung auszuüben vermögen³¹.

Der Mechanismus der KR-Erhöhung durch Naphthochinone bleibt zunächst unklar (wie auch bei den meisten anderen kapillarabdichtenden Körpern). Eine Sensibilisierung für Adrenalin kommt kaum in Frage, nachdem *Cannava*⁴ keine Veränderung der Blutdruckwirkung von Adrenalin an Kaninchen durch 2-Methylnaphthochinon feststellen konnte, *Carrero-Comes*⁵ sogar von einer „antiadrenalinischen“ Wirkung von Vitamin K spricht. Eine Hemmung der Hyaluronidase durch unsere Substanzen ist auf Grund ihrer Struktur zwar möglich — für Benzochinon ist z. B. eine starke Hemmung nachgewiesen¹⁰, die Bedeutung einer solchen Hemmung aber ist, wie bei anderen Substanzen, unklar. Die Wirksamkeit der Naphthochinone über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem würde in Parallele zu anderen antimitotischen Substanzen wie Stickstoff-Lost²⁵ stehen. Bei der starken Erhöhung der KR durch 2-Methylnaphthochinon und der undeutlichen durch alpha-Naphthochinon ist jedoch eine solche Beziehung zu der antimitotischen Wirksamkeit fraglich, da hier geradezu ein umgekehrtes Verhältnis der Wirkungsstärke besteht²⁰. Die Hemmwirkung der Naphthochinone einer ganzen Reihe meist SH-Gruppen tragenden Fermenten gegenüber^{15, 16} stimmt nicht mit der Wirkung auf die KR überein. Auch Beziehungen zum Redoxpotential, wie sie *Kühnau*¹⁹ annimmt, lassen sich aus unseren Ergebnissen nicht ableiten.

Zusammenfassung

An Meerschweinchen wurde im Saugglockenverfahren die Beeinflussung der Kapillarresistenz durch Naphthochinone untersucht. 2-Methyl-naphthochinon, der Grundkörper des Vitamin K, erwies sich als die wirksamste Substanz. Die Kapillarresistenzsteigerung steht nicht in Beziehung zur Prothrombinbildung. Der Wirkungsverlauf der Kapillarresistenzsteigerung entspricht dem einer pharmakodynamisch wirksamen Substanz. Die Bedeutung der Chinonstruktur wird diskutiert.

Summary

The author used the cupping glass procedure for the purpose of studying the influence of naphthoquinones on the resistance of the capillaries of guinea pigs. 2-methylnaphthoquinone, the parent substance of vitamin K, proved to be most effective. No relation exists between the increase in capillary resistance and the formation of prothrombine. The increase in capillary resistance corresponds to the effect produced by a pharmacodynamic substance. The importance of the quinone structure is discussed.

Résumé

L'auteur appliqua des ventouses à des cobayes pour étudier l'influence des naphthoquinones sur la résistance capillaire. La 2-méthyl-naphthoquinone, la substance de base de la vitamine-K, fut trouvée comme étant la substance la plus efficace. L'augmentation de la résistance capillaire n'a aucun rapport avec la formation de la prothrombine. Le cours de l'effet de l'augmentation de la résistance capillaire correspond à celui d'une substance à effet pharmacodynamique. Discussion de l'importance de la structure de la chinone.

Schrifttum

- 1 Ammon-Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine, 2. Aufl. 1948 — 2 Bertoli, Baratta u. Zanfi, Bull. Soc. ital. Biol. sper. **26** (1950): 1335 — 3 Bertoli u. Lecco, Acta Vitaminologica **3** (1949): 3 — 4 Cannava, Arch. Farmacol. Speriment. **78** (1948): 28 — 5 Carrero-Comes, Congr. Soc. Ital. Med. Int. 1946; zit. n. 4 — 6 Dam, Vitamins and Hormones, Vol. VI, 1948 — 7 Eichenberger u. Hirt, Helv. Physiol. Acta **12** (1954): 42 — 8 Field u. Link, J. biol. Chem. **156** (1944): 738 — 9 Fleck u. Lille, Am. Rev. Soviet. Med. **62** (1946): 245, zit. n. 32 — 10 Forrest, Overell u. Petrov, J. Pharmacy a. Pharmacol. **4** (1952): 231 — 11 Franke, Klin. Wschr. **1941**: 213 — 12 Gley u. Delor, Bull. Soc. Chim. biol. **30** (1948): 891 — 13 Haley u. Mitarb., J. Pharmacol. **95** (1949): 293; **100** (1950): 393 — 14 Herz, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **221** (1954): 108 — 15 Herz, Biochem. Z. **325** (1954): 83 — 16 Hoffmann-Ostenhof, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, hrsg. von L. Zechmeister, Bd. VI, Wien 1950 — 17 Keil, Hirsch u. Muschaweck, Arzneimittelforschung **3** (1953): 535 — 18 Koller, Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung, Leipzig 1941 — 19 Kühnau, Mercks Berichte **61-62** (1947-48): 1 — 20 Lehmann, Verh. Ver. Schweiz Physiol. Juni 1942 — 21 Martini u. Engelkamp, Dtsch. med. Wschr. **1952**: 833 — 22 Mathis, Acta Vitaminologica **1942**, II, 87 — 23 Muschaweck, Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **200** (1950): 279; **212** (1950-51): 31 — 24 Pagano-Purpura, Acta Vitaminologica **1942**, II, 245 — 25 Robson u. Duthie, Brit. med. J. **1950**, II, 4686, S. 971 — 26 Scarborough u. Bacharach, Vitamins and Hormones VII, 1949 — 27 Schiller, Am. J. Physiol. **165**, (1951): 293 — 28 Schultz, zit. nach Stepp, Schröder u. Kühnau, Die Vitamine, Stuttgart 1944, S. 414 — 29 Shimkin: J. Pharmacol. **71** (1941): 210 — 30 Unger u. Shapiro, Blood **3** (1948): 137 — 31 Wilson, Booth u. De Eds, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **76** (1951): 540 — 32 Zucker, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **62** (1946): 245

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Professor Dr. R. Wagner)*

Dehnungsversuche an überlebenden großen Venen*

Von Hans Blömer

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 21. Januar 1955

Seit den klassischen Goltzschen Versuchen ist bekannt, daß sich das venöse System nicht rein druckpassiv wie ein elastischer Gummischlauch verhält, sondern selbst aktiv sein Fassungsvermögen wesentlich steigern oder vermindern kann²⁹. Damit stimmen spätere Befunde einer Reihe von Untersuchern überein, welche beispielsweise nach Nervenreizungen Kontraktionen und Drucksteigerungen in den zugehörigen Venen feststellten^{5, 13, 15, 39, 57}. Weitgehend geklärt und gedeutet wurde die Frage des sogenannten „Venentonus“ durch die eingehenden Untersuchungen von *Kl. Gollwitzer-Meyer* und *A. Fleisch*^{17, 18, 22-28}, die beide auf Grund ihrer Befunde das Vorhandensein eines eigenen Venomotorenzentrums forderten. Nach *A. Jarisch*⁴⁰ soll das Venomotorenzentrum in engem Zusammenhang mit dem Vasomotorenzentrum stehen, wenn es nicht überhaupt mit ihm eine Einheit darstellt. Andererseits ist der Venenquerschnitt auch lokal beeinflussbar, wobei vor allem die Sauerstoffionenkonzentration des Blutes^{1, 6, 8, 9, 19, 20, 43}, saure Stoffwechselprodukte wie beispielsweise die Kohlensäure^{8, 9, 16, 25-28, 37, 38, 41, 42, 53}, ferner u. a. Adrenalin^{17, 33, 35, 55, 56, 58} eine Rolle spielen. Allerdings haben diese Substanzen neben ihrer peripheren auch eine zentrale Wirkung über das Venomotorenzentrum.

Ohne die Annahme einer zentral ausgelösten Tonussteigerung könnte man beispielsweise die Venendruckzunahme bei Herzinsuffizienzen nicht erklären. Eine rein mechanische Rückstauung vor dem Herzen könnte niemals einen derartigen Druckanstieg hervorrufen, wie er in vielen Fällen beobachtet wird. Es kommt zwar beim Herzversagen zu einer Abnahme der Blutfüllung des arteriellen Systems und zu einer Blutverschiebung von der arteriellen zur venösen Seite, die aber nicht ausreichen kann, um den oft beobachteten starken Venendruckanstieg hervorzurufen. Andererseits werden nicht selten Insuffizienzen beobachtet, die ohne irgend

* Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die großzügige Unterstützung der Arbeit herzlich gedankt.

eine Venendrucksteigerung einhergehen³⁵. Hierzu vergleiche man auch die sogenannte „Minusdekompensation“ Wollheims⁶⁴.

Die Fähigkeit des Venensystems, verschiedene Volumina unter gleichem Druck, bzw. das gleiche Volumen unter verschiedenem Druck zu speichern, kann nur auf besonderen Eigenschaften der Venenwand beruhen. Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Druck-Volumen-Beziehungen isolierter, überlebender Venen bei künstlichen Änderungen des Volumeninhaltes festzustellen und zu klären, ob hierbei Änderungen der elastischen Wand-eigenschaften auftreten, oder ob sich die Venenwand verhält wie der isolierte glatte Muskel, bei dem sich plastische und elastische Eigenschaften experimentell trennen lassen^{4, 48-52}.

Versuchsordnung

An 16 frisch getöteten Hunden im Gewicht von 5 bis 30 kg., bei denen im Rahmen anderer Untersuchungen vorher eine Coronararterie unterbunden worden war, wurden insgesamt 23 auswertbare Versuche durchgeführt. Als Präparat diente die Vena Cava Caudalis, die in situ belassen wurde. Nach Eröffnung des Thorax durch das Sternum wurde durch einen Einschnitt in die Vena Cava Cranialis das darin enthaltene Blut abgelassen und eine manometrische Sonde nach Wetterer und Pieper^{61, 62} durch die V. Cava Cranialis und den rechten Vorhof in die V. Cava Caudalis eingeführt. Die letztere wurde dicht unterhalb ihrer Einmündungsstelle in den rechten Vorhof um die Sonde herum abgebunden und sodann peripher in Höhe der Vv. Hepaticae durch einen Schnitt eröffnet, das restliche Blut abgelassen und ein an einer Messingstange befestigter Dreivegehahn eingebunden. Die Messingstange war seitlich aus dem Thorax herausgeführt und an einem Stativ befestigt. Auf dem Dreivegehahn saß, über einen zweiten (oberen) Dreivegehahn mit diesem starr verbunden, eine 10 ccm Rekordspritze mit Schraubengewinde und Kurbel. Weiterhin konnte über den oberen Dreivegehahn eine Verbindung mit einer 10 ccm Glasspritze hergestellt werden, die mit Adrenalinlösung 1 : 10 000 gefüllt war. Das System, also Vene, Dreivegehähne und Rekordspritze wurde mit defibriniertem Blut desselben Tieres luftblasenfrei gefüllt. Eine Kurbelumdrehung an der Rekordspritze förderte ein Volumen von 0,1 ccm. Nach der Fertigstellung des Präparates, die etwa 20 Minuten in Anspruch nahm, wurde der Brustkorb um die Rekordspritze herum geschlossen, sodaß nur das oberste Ende mit der Kurbel herausragte. Dadurch konnte eine möglichst gleichmäßige Temperatur im Bereich des Präparates gewährleistet werden. Auch die Adrenalin-spritze befand sich im Inneren des Thorax. Der obere Dreivegehahn konnte mittels eines seitlich aus dem Thorax herausgeführten Hebels betätigt werden. Ein Thermometer, dessen Spitze sich in der Nähe des untersuchten Venenstückes befand, gab die Temperatur des Präparates an. Der Druck im Innern des Venenstückes wurde durch die eingebundene manometrische Sonde in elektrische Meßgrößen umgesetzt und mittels einer Oscillographenschleife auf einem Photokymographion registriert. Die Papiergeschwindigkeit betrug 0,8 mm/sec, der Zeitmarkenabstand 10 sec. Auf dem gleichen Registrierstreifen wurden auch die einzelnen Kurbelumdrehungen markiert.

Gang des Versuches

Vor dem Einbinden wurde die Drucksonde mit einem Wassermanometer geeicht und der Nullpunkt auf der Skala des Kymographions aufgezeichnet. Nach Fertigstellung des Präparates wurde mit der Kurbelspritze so viel defibriniertes Blut in das System eingepumpt bzw. daraus entnommen, bis der Nullpunkt auf der Skala wieder erreicht war. Das jetzt im Venenstück befindliche Blutvolumen war unbekannt, maßgebend war der Druck Null. Bei laufendem Kymographion wurde nun alle 10 bzw. 20 sec eine ganze oder nach Bedarf eine halbe

Umdrehung der Kurbel je nach Größe des Versuchstieres und des Venenstückes durchgeführt und hierbei jeweils eine bekannte Menge Blut in das System gepumpt. Die erste Dehnung ging nicht über Füllungen hinaus, denen Drucke von 30 bis 40 cm Wassersäule (WS) entsprachen. Anschließend wurde solange gewartet, bis sich ein konstantes Druckniveau eingestellt hatte. Dann wurde mit unveränderter Geschwindigkeit Blut aus dem System entnommen, bis wieder der Druck Null erreicht war. Bei schnellem Druckabfall, wie er am Beginn jeder Entdehnung auftrat, wurden möglichst kleine Volumina aus dem System entnommen, also nur halbe Umdrehungen der Kurbel durchgeführt, während im flachen Teil der Entdehnungskurven jedes Mal eine oder mehrere Kurbelumdrehungen getätigt wurden, die stets auf dem Kymo markiert wurden. Beim zweiten Dehnungs-Entdehnungs-Zyklus, der sich bei weiterbewegtem Registrierpapier etwa eine Minute später anschloß, wurde in derselben Weise so viel Blut in das System gepumpt, bis ein Druck von etwa 80 cm WS erreicht war. Bei diesem hohen Druck kam es zu einem anfangs relativ raschen, später langsamer verlaufendem Absinken des Druckes bei konstanter Füllung. Es wurde deshalb mit der Registrierung 20 Minuten gewartet. Nach Feststellung des nunmehr erzielten Druckes wurde nochmals so viel Blut eingepumpt, bis wiederum ein Druckanstieg auf etwa 80 cm WS erfolgt war. Dies wurde zwei bis drei Mal hintereinander durchgeführt, bis der Druck auf dem erreichten Niveau blieb. Dann erfolgte die Entdehnung in der gleichen Weise wie beim ersten Zyklus. Nun schloß sich noch ein dritter, in den meisten Versuchen noch ein vierter Dehnungs-Entdehnungszyklus an mit den oben beschriebenen Pausen. War nach der letzten Entdehnung der Druck Null erreicht, so wurde der obere Dreiwegehahn umgeschaltet und aus der mit Adrenalinlösung gefüllten Spritze 1 ccm in die Rekordspritze aufgenommen, was ohne Öffnung des Thorax und Druckänderung in der Vene vonstatten ging. Nach Umschalten des Dreiwegehahnes auf die frühere Stellung wurde nun ein letzter Dehnungs-Entdehnungszyklus mit dem adrenalinhaltigen Blut durchgeführt und dabei ein Druck von 40 cm WS nicht überschritten. Nach Entdehnung bis zum Nullpunkt war der Versuch beendet. Die Drucksonde wurde herausgenommen, der Nullpunkt nochmals festgestellt und mit dem ersten verglichen. Die Drucksonde zeigte sich als sehr zuverlässig und vollkommen nullpunktkonstant. Wichtig ist ferner für die geschilderten Versuche, daß durch den hohen Volumen-Elastizitätskoeffizienten der Sonde praktisch keine Volumenverschiebungen bei der Druckmessung auftreten. Die Temperatur im Inneren des Präparates betrug meist etwa 35 Grad C. und änderte sich im Verlauf eines Versuches nur wenig, im Höchstfall um 2 Grad, zumeist nur um 0,5 bis 1 Grad zwischen Beginn und Ende des Versuches. Die registrierten Kurven wurden an Hand der Eichung ausgewertet und als Druck-Volumendiagramme auf Millimeterpapier eingezeichnet, wobei die Ordinate die gemessenen Druckwerte, die Abscisse die eingepumpten Volumina angab.

Bei einem Teil unserer Versuche wurde nach Fertigstellung des Präparates der Thorax nicht geschlossen, sondern das Venenstück nur mit warmen Kompressen abgedeckt, die Adrenalinspritze fehlte. Nach der letzten Entdehnung wurde bei einem bestimmten Druck von außen auf das Gefäß Adrenalinlösung 1 : 10 000, in anderen Versuchen Acetylcholinlösung 1 : 10 000 aufgeträufelt. Stieg auf Adrenalin der Druck an, so wurde — im Bedarfsfalle mehrere Male — so viel Blut aus dem System entnommen, bis der Nullpunkt wiederum erreicht war.

Resultate

1. *Dehnung des Gefäßes:* An Hand der Abb. 1 a sei der typische Druckablauf während eines Dehnungszyklus geschildert. Die ersten Füllungsvolumina von je 0,1 ccm Blut rufen einen relativ steilen Druckanstieg bis auf etwa 5 cm WS hervor. Von hier an wird die Kurve flacher und weist bis zu einem Druck von 10 bis 15 cm WS einen fast horizontalen

Verlauf auf. In diesem Bereich ist trotz eines zusätzlich in die Vene eingepumpten Volumens von 3 ccm Blut kaum ein Druckzuwachs zu beobachten. Erst mit Überschreiten eines Füllungsdruckes von rund 15 cm WS verursacht eine Volumenzunahme eine sich zunehmend vergrößernde Druckzunahme. Die Dehnungskurve wird damit progredient steiler, verläuft also konvex zur Abszisse. Der Übergang vom konkaven in den konvexen Kurventeil liegt bei allen Versuchen fast ausnahmslos zwischen 10 und 15 cm WS.

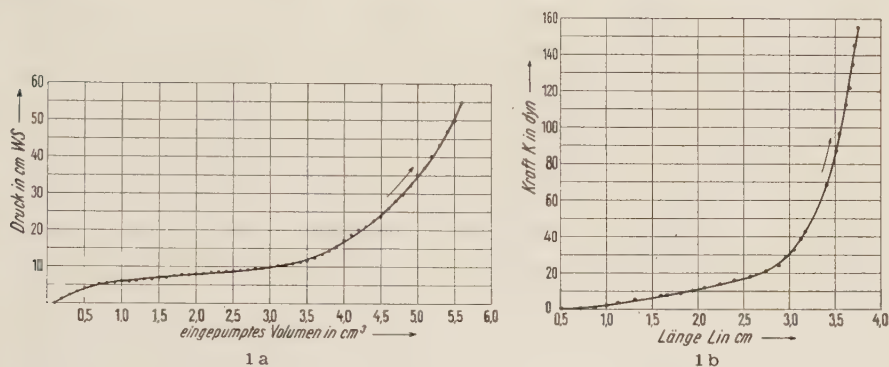


Abb. 1. a) Druck-Volumendiagramm, b) Kraft-Längendiagramm einer einfachen Venen-Dehnung. Veränderung des Fassungsraumes durch Einpumpen von jeweils 0,1 ccm Blut. Die in a) in Erscheinung tretende S-förmige Krümmung der Kurve verschwindet in b).

Während der Füllung des Systems werden auf jeder Druckstufe zunächst höhere Druckwerte erreicht als die in Abb. 1 a angegebenen. Erst in den Pausen zwischen den einzelnen Kolbenverschiebungen sinkt der Druck bei gleichbleibendem Volumen allmählich auf die (statischen) Endwerte der Abb. 1 a ab. Besonders bei hohen Drucken ist der nachträgliche Druck-

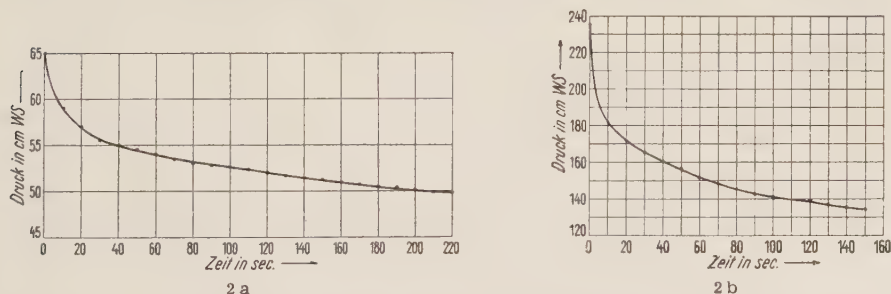


Abb. 2. Das Venenstück wird auf einen Druck von a) 65 cm WS und b) 235 cm WS gebracht und der Druckabfall bei konstantem Volumen über eine Zeit von 220 sec. bzw. 150 sec. beobachtet.

abfall deutlich ausgeprägter als bei tieferen Drucken. Den zeitlichen Verlauf des Druckabfalles auf zwei verschiedenen hohen Druckstufen zeigt die Abb. 2. Der Druckabfall ist am größten, wenn die Vene nach Einpumpen einer bestimmten Blutmenge auf einen relativ hohen Druck gebracht und der Voluminhalt über längere Zeit konstant gehalten wird. So wurde in

Abb. 2 a der Druck auf 65 cm WS gesteigert und der folgende Druckabfall über eine Zeit von 220 sec registriert. Der Druck sinkt in dieser Zeit bei gleichbleibendem Volumen um 15 cm WS ab. Der stärkste Druckabfall findet in den ersten 10 sec statt, nach 30 sec wird der Kurvenverlauf sehr flach. In Abb. 2 b wurde der Druck auf den extrem hohen Wert von 235 cm WS gesteigert und der nachfolgende Druckabfall über eine Zeit von 150 sec beobachtet. Hierbei sinkt der Druck fast um die Hälfte des Ausgangswertes ab. In diesem Zusammenhang sei nochmals betont, daß das Versuchssystem stets vollkommen dicht war. Die Druckabnahmen können nicht durch Abströmen von Blut erklärt werden.

2. Dehnung und Entdehnung des Gefäßes: Abb. 3 gibt ein typisches Beispiel für einen Dehnungs-Entdehnungszyklus wieder. Die Dehnungskurve zeigt den schon erwähnten „S“-förmigen Kurvenverlauf, der bei einem Druck von etwa 15 cm WS vom flachen in den steilen Schenkel übergeht. Es werden bei diesem Versuch 1,3 ccm Blut ins System eingepumpt und hierdurch ein Druckanstieg auf 67 cm WS erzielt. Im Verlauf

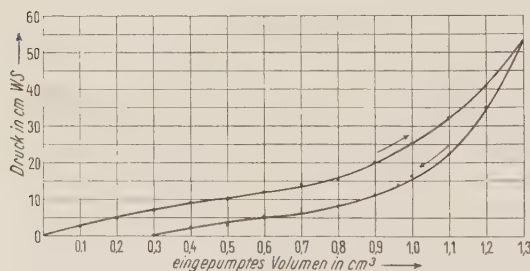


Abb. 3. Druck-Volumendiagramm eines Dehnungs-Entdehnungszyklus. Es werden jeweils 0,1 ccm Blut in Abständen von 10 sec. ins System eingepumpt bzw. aus dem System entnommen. Die aufgetragenen Punkte stellen die statischen Endwerte auf jeder Dehnungs- bzw. Entdehnungsstufe dar. Die Entdehnungskurve ist gegenüber der Dehnungskurve bei gleichen Füllungen nach kleineren Drucken verschoben.

der folgenden 30 sec sinkt der Druck auf 53 cm WS ab und bleibt auf diesem Niveau ziemlich konstant stehen. Nun wird das System entdehnt, indem in Abständen von 10 sec jeweils 0,1 ccm Blut entnommen wird. Der Druck sinkt stufenweise ab und zwar steiler, als er bei der Dehnung angestiegen war. Die Entdehnungskurve verläuft somit im Diagramm steiler als die Dehnungskurve und ist bei denselben Füllungsvolumina nach kleineren Drucken verschoben. Nach Erreichung des Druck Null Wertes sind 0,3 ccm mehr im System als vorher, das heißt, der Fassungsraum hat, bezogen auf gleichen Druck, um 0,3 ccm zugenommen. Während bei Dehnung des Gefäßes auf jeder Füllungsstufe ein leichtes Absinken des Druckes auf ein tieferes Niveau beobachtet wird, tritt auf jeder Entdehnungsstufe eine leichte Druckzunahme auf. Diese ist jedoch im Vergleich zu dem auf jeder Druckstufe stattfindenden Druckabfall gering und zeigt keine ausgesprochene Abhängigkeit von der absoluten Druckhöhe.

3. Mehrere Dehnungs-Entdehnungszyklen hintereinander: Werden mehrere Dehnungs-Entdehnungszyklen hintereinander durchgeführt, so ergeben sich Befunde, wie sie Abb. 4 wiedergibt. Der Übersichtlichkeit halber sind hier nur die Entdehnungskurven eingetragen. Die erste Entdehnungskurve geht bei dem angeführten Beispiel von einem Druckniveau von 33 cm WS aus, das durch eine eingepumpte

Blutmenge von 1,3 ccm erzielt wurde. Der Kurvenverlauf entspricht dem im vorausgehenden Abschnitt geschilderten. Nach Wiedererreichen des Ausgangsdruckes schließt sich sofort ein zweiter Zyklus an, wobei das System ohne Unterbrechung mit 1,9 ccm Blut gefüllt und ein Druck von 73 ccm WS erreicht wird. Während der nun folgenden Pause von 20 Minuten sinkt der Druck — wie in Abschnitt 1 beschrieben — erst schnell, dann zunehmend langsamer ab, bis er sich nach etwa 15 Minuten auf ein konstantes Niveau von zirka 47 cm WS einstellt. Werden nun nochmals 0,1 ccm Blut injiziert, so steigt der Druck momentan auf 77 cm WS an, um in der nachfolgenden Pause von 20 Minuten auf 49 cm WS abzusinken. Nach einer nochmaligen Füllung mit 0,1 ccm Blut wird sofort mit der Entdehnung begonnen. Im Bereich der hohen Druckwerte werden zwecks Erzielung

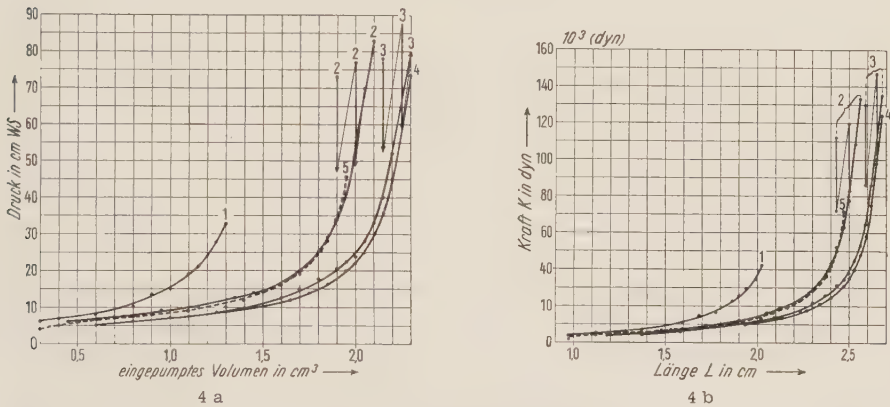


Abb. 4. a) Druck-Volumendiagramm, b) Kraft-Längendiagramm mehrerer Dehnungs-Entdehnungszyklen hintereinander. Es sind nur die statischen Endwerte der Entdehnungskurven aufgetragen. In den vor Beginn jeder Entdehnung eingeschalteten Pausen von je 20 min. sinkt der Druck bei konstantem Volumen ab. Die Rechtsverschiebung der Kurven wird bei jeder folgenden Entdehnung geringer, bis schließlich zwischen der 3. und 4. Kurve nur noch eine ganz geringe Verschiebung zu beobachten ist. Die Entdehnungskurve des Adrenalin-Zyklus ist wesentlich nach links gerückt und verläuft zusammen mit der 2. Kurve. Man beachte die Parallelität der Kurven bis zu einem Druck von etwa 10–15 cm WS.

einer größeren Zahl von Meßpunkten jeweils nur 0,05 ccm aus dem System entnommen. Die zweite Entdehnungskurve ist im Diagramm gegenüber der ersten erheblich nach rechts verschoben. Beide Kurven verlaufen bis zu einem Druck von etwa 15 cm WS parallel, dann wird die zweite Kurve flacher und nähert sich der ersten. Bei dem sich ohne Pause anschließenden dritten Zyklus wird bei einem Gesamtvolumen von 2,15 ccm ein Druck von 78 cm WS erreicht, der in der nachfolgenden Pause von 20 Minuten auf 53 cm WS absinkt. Zugabe weiterer 0,1 ccm Blut steigert den Druck auf 88 cm WS. In der Pause von 20 Minuten sinkt der Druck auf 60 cm WS ab. Nach Zugabe von weiteren 0,05 ccm Blut beginnt die dritte Entdehnung bei einem Druck von 80 cm WS. Die dritte Entdehnungskurve verläuft parallel zur ersten und zweiten. Sie ist relativ zu dieser etwas noch größeren Füllung verschoben, jedoch in geringerem Ausmaß als die zweite Kurve zur ersten. Der Fassungsraum des Venenstückes hat also nach dem

zweiten Zyklus noch etwas zugenommen. Unterhalb eines Druckes von 15 cm WS wird der Kurvenverlauf flacher als der der ersten und zweiten Kurve. In gleicher Weise folgt nun der vierte Zyklus. Bei einem Gesamtvolumen von 2,3 ccm Blut wird ein Druck von 74 cm WS erreicht. Nachdem der Druck hier kaum noch absinkt, wird ohne längere Pause mit der Entdehnung begonnen. Die vierte Entdehnungskurve ist gegenüber der dritten nur noch um ein kleines Stück nach rechts verschoben. Der Volumenzuwachs bei gleichem Druck ist nur noch gering. Er beträgt gegenüber der dritten Kurve nur 0,03 ccm, macht also nur $\frac{1}{20}$ der Volumenzunahme zwischen erster und zweiter Entdehnung und $\frac{1}{7}$ der Volumenzunahme zwischen zweiter und dritter Entdehnung aus. Der Kurvenverlauf ist parallel zu den anderen, wird aber auch hier bei 15 cm WS flacher.

Im Gegensatz zu den Entdehnungskurven verlaufen die *Dehnungskurven* der vier Zyklen nicht parallel zueinander. Die zweite ist im mittleren und oberen Druckbereich steiler als die erste, und jede folgende ist steiler als die vorhergegangene. Im niedrigen Druckbereich hat die erste Kurve einen nach der Abscisse konkav gekrümmten Verlauf, während die folgenden mehr und mehr in eine zur Abscisse konvexe Kurve übergehen und damit den Entdehnungskurven immer ähnlicher werden, die übrigens bei den ersten Zyklen ab und zu auch eine leicht S-förmige Krümmung im untersten Druckbereich aufweisen, die sie aber im Zustand der „Akkommodation“ verlieren.

4. *Gabe von Adrenalin*: Vor dem 5. Dehnungs-Entdehnungszyklus wird das System mit Blut gefüllt, das einen Adrenalinzusatz (0,1 mg) enthält. Damit wird das Gefäß in dem angeführten Beispiel bis zu einem Druck von 46 cm WS gedehnt. Dieser Druck wird schon bei einem Gesamtvolumen von 1,95 ccm erreicht. Die Kurve ist also gegenüber dem vierten Zyklus wesentlich nach geringeren Füllungen verschoben und fällt annähernd mit der zweiten Entdehnungskurve zusammen. Damit hat sich der Fassungsraum der Vene wesentlich verkleinert. Die Adrenalin-Entdehnungskurve verläuft bis zu einem Druck von etwa 15 cm WS parallel zu den anderen Kurven. Wie die drei letzten Kurven wird auch sie unterhalb von 15 cm WS flacher als die erste Kurve. Unter dem Einfluß von Adrenalin ist der Druckabfall nach jeder Blutzugabe kleiner, der Druckanstieg nach jeder Blutentnahme größer als unter Normalbedingungen.

5. *Adrenalinbeträufelung von außen*: In einem Teil der Versuche wurde die Vene im Verlaufe der letzten Entdehnung nicht bis zum Druck Null entleert, sondern bei einem etwas höheren Druck von außen mit einer Adrenalinlösung von 1 : 10 000 beträufelt. An Hand der Abb. 5 sei dieses Vorgehen kurz erläutert. Während der letzten Entdehnung wird bei einem Druck von 8 cm WS das Gefäß von außen mit einer körperwarmen Adrenalinlösung 1 : 10 000 beträufelt. Im Verlauf von 20 sec steigt der Druck um 5 cm WS an und erreicht ein neues Niveau von 13 cm WS. Bei der weiteren Entdehnung verläuft die Kurve gemeinsam mit der ersten Entdehnungskurve, sie ist also im Diagramm nach links verschoben, der Fassungsraum hat sich verkleinert. Bei einem Druck von 2 cm WS

wird die Adrenalinbeträufelung wiederholt. Die Folge ist wiederum ein leichter Druckanstieg von 5 cm WS. In diesem Zustand wird ein fünfter Dehnungs-Entdehnungszyklus angeschlossen, von dem die Entdehnungskurve im Diagramm aufgezeichnet ist. Dabei wird bereits bei einem Volumen von 1 ccm ein Druck von 45 cm WS erreicht. Die Kurve somit ist wesentlich nach kleineren Füllungen verschoben und kommt sogar links von der ersten zu liegen. Der Fassungsraum ist damit jetzt kleiner als bei Beginn des ganzen Versuches. Der Kurvenverlauf ist parallel zu den übrigen.

6. **Acetylcholinbeträufelung von außen:** Wird das Gefäß in gleicher Weise, wie in Abschnitt 5 geschildert, im Verlaufe der letzten Entdehnung mit einer Acetylcholinlösung 1 : 10 000 beträufelt, so ist keine Wirkung zu beobachten. Die nachfolgende Entdehnungskurve zeigt keine Verschiebung.

Diskussion

1. Die geschilderten Versuche lassen sich durch eine Modellvorstellung deuten, wie sie *Reichel* für die Muskulatur gegeben hat ^{4, 48-52}. In ähnlicher Weise könnte man auch in der Venenwand plastische und elastische Elemente annehmen, die zueinander in Serie geschaltet sind. Der Volumenzuwachs, den das Venenstück nach mehrmaligen Dehnungen und Entdehnungen erleidet, ist dann der Verlängerung der plastischen Elemente zuzuschreiben, die unter dem Einfluß der durch die Füllung erzeugten Wandspannung nachgeben und eine größere Länge annehmen. Auf solchen plastischen Vorgängen dürfte auch der starke Druckabfall nach plötzlicher Füllung des Systems beruhen, wie sie aus Abb. 2 ersichtlich war. Da sich während der Entdehnung die Wandelemente nicht mehr um denselben Betrag verkleinern können, um den sie sich bei der vorangegangenen Dehnung plastisch verlängert haben, kommt die Entdehnungskurve bei gleichen Volumina auf kleinere Drucke zu liegen als die Dehnungskurve. Nach mehrmaligen Dehnungs- und Entdehnungszyklen wird ein Endzustand erreicht, in dem offenbar das plastische Element seine größte Länge erzielt hat. Dann ist der Lageunterschied zwischen Dehnungs- und Entdehnungskurve nur noch gering — ähnlich wie dies *Krieg* ⁴⁴ und *Greven* ³⁰⁻³² an Magenmuskelringen gefunden haben — und der Druckabfall nach momentaner Füllung ist viel geringer als in nicht vorgedehntem Zustand. Dieser Zustand sei auch hier als „Akkomodation“ bezeichnet, ein Ausdruck, der von verschiedenen Autoren für ähnliche Erscheinungen an glatten Muskeln oder muskelhaltigen Geweben (Arterienwand) angewandt wurde ⁶³.

2. Da während einer langsamen Dehnung immer plastische Vorgänge in dem beanspruchten Material ablaufen, ist die Dehnungskurve für die Beschreibung der elastischen Eigenschaften ungeeignet. Dagegen gibt die Entdehnungskurve in einem weiten Spannungsbereich die elastischen Eigenschaften befriedigend wieder. Die Steilheit dieser Kurve ist dann ein Maß für die sogenannte Volumenelastizität, das heißt, für das Verhältnis eines Druckzuwachses Δp zu einem Volumenzuwachs ΔV . Wie in allen muskulären Organen nimmt die Dehnbarkeit der Venenwand mit steigen-

dem Druck ab. Die Entdehnungskurve hat also im ganzen einen nach der Volumenabszisse konvex gekrümmten Verlauf, zeigt aber bisweilen unterhalb von 15 cm WS eine schwach S-förmige Krümmung.

Unsere Diagramme lassen sich nun nicht ohne weiteres mit den von Reichel am isolierten glatten Muskel erhobenen Befunde vergleichen, weil es sich in unserem Fall um Druck-Volumenkurven und nicht um Kraft-Längenkurven handelt. Es wurden daher die Druck-Volumenwerte auf folgende Weise in Kraft-Längenwerte umgerechnet.

Der Berechnung ist die Annahme zugrunde gelegt, daß das abgeklemmte Venenstück einen Zylinder darstellt mit dem Umfang $U = 2 r \pi$, der Länge l und dem Volumen $V = r^2 \pi l$. Dann ist die Länge L eines senkrecht zur Längsachse herausgeschnittenen Streifens gleich dem Zylinderumfang U :

$$L = 2 \cdot \sqrt{\frac{\pi \cdot V}{l}} \text{ (cm), da} \quad (1)$$

$$r = \sqrt{\frac{V}{\pi \cdot l}} \text{ (cm)} \quad (1a)$$

Die den Streifen dehnende Kraft K ergibt sich aus dem auf die Wand wirkenden Druck nach der Frankschen Formel:

$$K = p \cdot r \cdot l \text{ (dyn)} \quad (2)$$

Nach Einsetzen von Gleichung (1 a) in Gleichung (2) ergibt sich:

$$K = p \cdot \sqrt{\frac{l \cdot V}{\pi}} \text{ (dyn)} \quad (3)$$

Die Umrechnung ist insofern ungenau, als das Venenstück nur in ungedehntem Zustand einen Zylinder darstellt, in gedehntem Zustand aber in der Mitte stärker ausgebaucht ist, als an den Enden. Außerdem ist ein kleiner Fehler dadurch gegeben, daß im jeweils eingesetzten Volumen V (Gleichungen 1—3) die kleine vor der Erstdehnung bei Druck Null im Gefäß vorhandene Blutmenge nicht berücksichtigt ist.

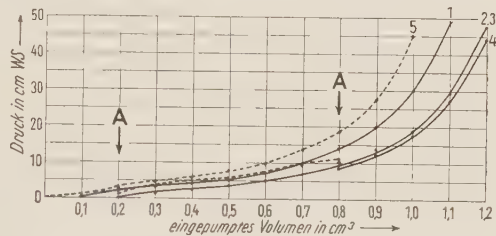
Abb. 1 b zeigt im Vergleich zur Kurve von Abb. 1 a das Resultat dieser Umrechnung. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß die S-Form der Druck-Volumenkurven in den Kraft-Längenkurven nicht auftritt. Daher dürfte die S-Form, die oft auch arterielle Druck-Volumenkurven bzw. Druck-Durchmessercurven zeigen (vgl. Wagner und Kapál^{59, 60}, Wetzler und Schlüter⁶³) in dem untersuchten Bereich nicht auf einer Eigenschaft der Wandelemente, sondern auf der mathematischen Beziehung zwischen Druck und Volumen einerseits, Kraft und Länge andererseits beruhen.

Wie weiterhin aus Abb. 4 b hervorgeht, verlaufen die Kraft-Längenkurven in weitem Bereich parallel zueinander in guter Übereinstimmung zu den von Reichel⁴⁸⁻⁵² sowie von Bandmann und Reichel⁴ am isolierten glatten Muskel erhobenen Befunden. Die elastische Steifheit, das heißt, das

Verhältnis von Kraftzuwachs zu Längenzuwachs, hängt folglich auch innerhalb der Venenwand von der jeweils wirksamen Kraft ab. Sie ist unabhängig von der plastischen Verlängerung (Rechtsverschiebung im Diagramm), die der Gefäßumfang durch mehrmalige Füllung auf hohe Drücke erleidet. In einem Kraftbereich unterhalb eines Wertes von $20 \cdot 10^3$ dyn verläuft im allgemeinen die erste Entdehnungskurve steiler als die folgenden Kurven (siehe auch *Bandmann* und *Reichel*). Hierfür können rückläufige, im Sinne einer Verkürzung wirkende plastische Vorgänge verantwortlich gemacht werden. Ebenso wie bei der Dehnung verschwindet auch bei der Entdehnung die S-förmige Krümmung bei Umrechnung von Druck-Volumenkurven in Kraft-Längenkurven vollständig.

3. Die Adrenalinkontraktion beeinflusst die plastische Verlängerung reversibel. Es ist dabei gleichgültig, ob das Adrenalin in der Füllungsflüssigkeit gelöst ist oder von außen aufgeträufelt wird. Die Entdehnungskurve (Abb. 4 b) verschiebt sich unter dem Einfluß des Adrenalins nach kleineren Füllungen, ohne ihre Steilheit wesentlich zu verändern.

Abb. 5. Druck-Volumendiagramm mehrerer Zyklen hintereinander wie in Abb. 4; das Gefäß wird hier im Verlaufe der letzten Entdehnung von außen mit Adrenalin beträufelt (A), wodurch es zu einem leichten Druckanstieg kommt. Der im Anschluß daran durchgeführte Zyklus zeigt, bezogen auf gleiche Volumina, eine wesentlich nach höheren Drücken verschobene Entdehnungskurve.



Die elastische Steifheit der Venenwand ist also — bei gleichem Druck — unabhängig vom Verkürzungszustand der Muskulatur. Eine völlige Reversibilität der plastischen Verlängerung durch die Adrenalinkontraktion ist nur durch mehrmalige Behandlung durch Adrenalin festzustellen (siehe Abb. 5). Die unvollkommene Reversibilität in den anderen Versuchen könnte auf dem relativ schnellen Abbau des Adrenalins beruhen, ferner sind die Versuche am überlebenden, aber nicht voll funktionstüchtigen Gewebe durchgeführt, bei dem die Funktion bereits in Mitleidenschaft gezogen ist. Die durch Adrenalin bewirkte Beseitigung der plastischen Verlängerung legt die Vermutung nahe, daß das plastische Element mit dem kontraktilen identisch sein dürfte.

4. Die den Venenmuskeln parallel geschalteten elastischen Strukturen sind in dem untersuchten Dehnungsbereich wohl kaum als Träger der beschriebenen Eigenschaften zu betrachten. Die Dehnungs- und Entdehnungskurven des elastischen Bindegewebes haben eine andere Charakteristik als die beschriebenen Kraft-Längenkurven der Venenwand. Der Dehnungsrückstand der kollagenen Fasern ist gering. Dagegen stimmen unsere Diagramme mit den von *Reichel* am glatten Muskel erhaltenen Befunden überein. Wir müssen daraus folgern, daß vorwiegend die glatte Muskulatur für das beschriebene Verhalten verantwortlich zu machen ist. Dafür spricht besonders die Reversibilität der plastischen Verlängerung durch

Adrenalin (ähnlich wie das Acetylcholin in den Versuchen von *Bandmann* und *Reichel*), das den glatten Muskel von einem „langen“ in einen „kurzen“ Zustand überführt, ohne seine statische Dehnbarkeit zu verändern. Offen bleibt die Frage, ob nach maximaler Ausdehnung der Wandmuskulatur das Bindegewebe nicht als „elastische Bremse“ wirkt, um ein Überdehnen der Muskulatur zu verhindern (vgl. *Reichel* ⁴⁹). Diese Überlegung erscheint nach den anatomischen Untersuchungen von *K. Röhrich* als durchaus wahrscheinlich ⁵⁴. Dieser Autor fand in der Intima der Venen parallele Längsbündel kollagener Bindegewebsfasern, die bei Dehnung des Gefäßes weit auseinander rückten, ferner in Media und Adventitia kollagene Bündel, die bei engem Lumen steile, sich in entgegengesetzter Richtung durchwebende Spiralen bildeten und sich bei Gefäßdehnung abflachten. *Röhrich* schloß daraus, daß diese besondere Anordnung der Bindegewebsstrukturen der Überdehnung der Gefäßwand eine Grenze setzen, eine Ansicht, die sich gut mit unseren Befunden deckt. Das Bindegewebe würde also erst außerhalb des von uns untersuchten Dehnungsbereiches sich an der Elastizität der Venenwand maßgeblich beteiligen. Nach Untersuchungen von *Wezler* und *Schlüter* ⁶³ an kleinen Arterien tritt beispielsweise erst oberhalb eines Druckes von 300 mm Hg eine Anspannung des kollagenen Bindegewebes ein.

5. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von *Alexander, Edwards* und *Ankeney* ² über Volumenschwankungen im Pfortadergebiet von besonderem Interesse. Ihre Dehnungsversuche an Mesenterialvenen sind den von uns durchgeführten ähnlich. Allerdings erfolgen die Volumenänderungen nicht stufenweise, sondern kontinuierlich mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1 cm/sec. Außerdem handelt es sich um dynamische Dehnungen, die innerhalb von 30 sec beendet waren. Daher sind die von den Autoren beobachteten plastischen Volumenänderungen nur gering. Aus dem gleichen Grunde ist eine Gesetzmäßigkeit des Kurvenverlaufes — wie in unseren Untersuchungen — in ihren Diagrammen nicht festzustellen. Der starke Druckabfall nach einer einmaligen starken Dehnung ist unserer Meinung nach ein plastischer Vorgang.

6. Die Plastizität der muskulären Wandelemente könnte die bekannte Tatsache erklären, daß der venöse Fassungsraum auch ohne Änderung des Innendruckes zu- und abnehmen kann. So stellten beispielsweise *Landis* u. Mitarb. ⁴⁵ eine Zunahme des venösen Fassungsraumes um 50 bis 70 % fest, ohne daß eine Drucksteigerung eintrat. Eine Zunahme der Venenfüllung beim Gesunden oder eine Rückstauung des Blutes im venösen System bei Herzinsuffizienten braucht durchaus nicht mit einer Druckerhöhung einherzugehen ³⁴. Folglich ist nach *Landis* nicht jede Herzinsuffizienz zwangsläufig mit einer Venendrucksteigerung verbunden. So kann auch die Wirkung des Euphylin, das nach Untersuchungen von *Gerbrandy* u. Mitarb. ²¹ eine Vergrößerung der zirkulierenden Blutmenge bei sinkendem Venendruck, aber gleichbleibendem Herzminutenvolumen hervorruft, ohne Schwierigkeit mit einer Vergrößerung des venösen Innenraumes durch Erschlaffung plastischer Elemente erklärt werden. Es handelt sich wahrscheinlich um das gleiche plastische Nachgeben der muskulären

Wandelemente unter dem Einfluß des Euphyllins, wie es A. Krieg⁴⁴ unmittelbar an Magenmuskelringen beim Frosch beobachten konnte. Ähnlich könnte man die sekundäre Venendrucksenkung nach vorübergehendem primären Druckanstieg bei intravenösen Bluttransfusionen beim Hund deuten^{28, 36}. Umgekehrt ist bei mäßigen Aderlässen am Hund ein leichter Anstieg des venösen Druckes zu beobachten, den Gollwitzer-Meier^{22, 28} auf eine aktive Verengung der venösen Strombahn (Kontraktion der Muskulatur) zurückführt. Im Gegensatz dazu zeigen Mensch und Kaninchen bei plötzlichem Blutentzug gewöhnlich eine Venendrucksenkung^{22, 3}, die mit einer passiven Entspannung der plastischen Strukturen zu erklären ist.

7. Im Laufe des Alterns vermindert sich der Anteil der muskulären Elemente der Venenwand zu Gunsten des Bindegewebes^{10, 11}, das Venenvolumen wird weiter, das Verhältnis Wanddicke zum Durchmesser nimmt ab^{12, 7}. Entsprechend sinkt der Venendruck kontinuierlich von der Kindheit bis zum Senium^{46, 77}. Die Venen verlieren ihre Fähigkeit, ihr Lumen zu verändern und auf verschiedene Füllungszustände einzustellen: die plastischen und kontraktile Eigenschaften der Venenwand sind mit der Abnahme des muskulären Anteils vermindert. Damit kommen die eigentlichen Bindegewebeigenschaften zum Vorschein.

Zusammenfassung

1. An überlebenden Venenstücken des Hundes (V. Cava caudalis) wurden in 23 Versuchen die Beziehungen zwischen Volumen und Druck bei stufenweise erfolgender Zunahme und Abnahme des Inhalts untersucht. Die Druckvolumenkurven werden eingehend beschrieben: sie verlaufen im unteren Teil bisweilen leicht S-förmig, sind jedoch im allgemeinen konvex zur Volumen-Koordinate.

2. Die Druck-Volumenkurven werden in Kraft-Längenkurven umgerechnet, die nie S-förmig sind, sondern konvex zur Umfangskoordinate verlaufen.

3. Bei Wiederholung der Dehnungs- und Entdehnungszyklen tritt eine annähernd parallele Verschiebung der jeweiligen Entdehnungskurven in Richtung zu höheren Umfangswerten auf, bis beim Zustand der „Akkommodation“ praktisch keine weitere Verschiebung mehr stattfindet.

4. Adrenalin beseitigt den Zustand der „Akkommodation“ und führt die Entdehnungskurven nahezu oder ganz wieder auf den Erstverlauf zurück.

5. Aus den Ergebnissen wird geschlossen, daß die elastische Steifheit der Venenwand, d. h. das Verhältnis von Kraftzuwachs zu Umfangszuwachs, nicht von der jeweiligen Länge des Umfangs, sondern nur von der angreifenden Kraft bzw. Spannung abhängig ist. Dies führt zu der von H. Reichel am Muskel gewonnenen Modellvorstellung, daß auch in den gedehnten Anteilen der Venenwand plastische und elastische Elemente zueinander in Serie geschaltet sind. Wahrscheinlich ist der Träger der hier untersuchten Elastizität die glatte Wandmuskulatur, während das Bindegewebe in dem angewandten Druckbereich wohl noch nicht auf Spannung beansprucht wird. Da die durch Dehnung verursachte „plastische“ Umfangsvergrößerung der Venenwand mittels Adrenalin rückgängig gemacht werden kann, wird angenommen, daß die plastischen mit den kontraktile Elementen identisch sind.

6. Die hier gewonnenen Resultate vermitteln ein Verständnis dafür, daß das Venensystem in vivo bei gleichem Druck verschiedene Füllungsvolumina enthalten bzw. bei gleichen Füllungsvolumina unter verschiedenen Drucken stehen kann.

Summary

If surviving veins of the frog (inferior vena cava) are submitted to repeated dilatations and relaxations, then the curves representing the relaxation undergo a parallel shift toward higher values of the peripheral area. This shift continues until the state of "accommodation" is reached. Adrenalin is apt to eliminate the state of "accommodation" and causes the curves of relaxation to resume their original course.

Résumé

Sous dilatations et relâchements répétés de veines survivantes du chien (veine cave inférieure), les courbes de relâchement dévient parallèlement vers de plus grandes valeurs de la surface périphérique, jusqu'à ce que, en état de «l'accommodation», il n'y ait plus de déviation. L'Adrénaline élimine l'état de «l'accommodation» et ramène les courbes de relâchement à leur cours primaire.

Schrifttum

- 1 Adler, J. Pharmacol. 8 (1916): 297 — 2 Alexander, R. S., St. W. Edwards and J. L. Ankeney, Circ. Res. 1953, 271 — 3 Anderson, M. S. and J. S. Lundy, Anesthesiology 10 (1949): 145 — 4 Bandmann und H. Reichel, Zschr. Biol. (im Druck) — 5 Bancroft, Am. J. Physiol. 1 (1898): 477 — 6 Beckmann, R., Pflügers Arch. 223 (1930): 561 — 7 Bonitz, K. und E. Zylmann, Frankf. Zschr. Pathol. 63 (1952): 300 — 8 Boothby, W. M., Am. J. Physiol. 37 (1915): 383 — 9 ders., J. Physiol. 45 (1912): 328 — 10 Carere-Comes, O. e S. Canna, Boll. Soc. Med.-Chir. Catania 7 (1939): 511 — 11 dies., Cardiologia (Basel) 4 (1940): 283 — 12 ders., ebd. 4 (1940): 326 — 13 Donegan, J. F., J. Physiol. 55 (1921): 226 — 14 Doyle, J. T., J. S. Wilson, E. H. Estes and J. V. Warren, J. Clin. Invest. 30 (1951): 345 — 15 Duccesi, Arch. Ital. Biol. 3 (1902): 143 — 16 Eyster, Physiol. Rev. 6 (1926): 281 — 17 Fleisch, A., Pflügers Arch. 225 (1930): 26 — 18 ders., ebd. 226 (1931): 393 — 19 ders., Zschr. Allg. Physiol. 19 (1921): 270 — 20 Franklin, J., J. Pharmacol. 26 (1925): 215 — 21 Gerbrandy, J. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1952, 239 — 22 Gollwitzer-Meyer, Kl., Pflügers Arch. 218 (1928): 286 — 23 dies., ebd. 220 (1928): 434 — 24 dies., ebd. 222 (1929): 104 — 25 dies., ebd. 222 (1929): 124 — 26 dies., ebd. 222 (1929): 245 — 27 dies., ebd. 229 (1932): 264 — 28 dies., Erg. Physiol. 34 (1932): 1145 — 29 Goltz, F., zit. nach Kl. Gollwitzer-Meyer, Erg. Physiol. 34 (1932): 1145 — 30 Greven, K., Zschr. Biol. 103 (1950): 321 — 31 ders., ebd. 104 (1951): 374 — 32 ders., und G. Stieglitz, ebd. 104 (1951): 100 — 33 Groß, F. und K. Matthes, Arch. f. Kreislauff. 8 (1941): 175 — 34 Grosse-Brockhoff, F., Dtsch. Arch. Klin. Med. 185 (1940): 511 — 35 ders., und W. Molineus, ebd. 185 (1940): 483 — 36 Guyton, A. C., H. M. Batch and Ch. M. Smith, Am. J. Physiol. 164 (1951): 351 — 37 Henderson, Y., Am. J. Physiol. 21 (1908): 126 — 38 ders., ebd. 26 (1910): 261 — 39 Hooker, ebd. 46 (1918): 591 — 40 Jarisch, A., Wien. Klin. Wschr. 1929, 13 — 41 ders., Arch. exp. Path. 139 (1929): 257 — 42 ders., und W. Ludwig, ebd. 124 (1927): 102 — 43 Kautsky, K., Pflügers Arch. 171 (1918): 386 — 44 Krieg, A., Arch. exp. Path. u. Pharm. 220 (1953): 317 — 45 Landis, E. M. and J. C. Hortenstine, Physiol. Rev. 30 (1950): 1 — 46 Odenthal, F., Wien. Klin. Wschr. 99 (1940): 361 — 47 ders., Dtsch. Med. Wschr. 74 (1949): 112 — 48 Reichel, H., Zschr. Biol. 97 (1936): 429 — 49 ders., ebd. 105 (1952): 73 — 50 ders., ebd. 105 (1952): 162 — 51 ders., Erg. Physiol. 47 (1952): 469 — 52 ders., Pflügers Arch. 257 (1953): 202 — 53 Riml, Arch. exp. Path. 139 (1929): 231 — 54 Röhrich, K., Anat. Anz. 87, Erg. Heft 303 (1939) — 55 Scaffidi, V. e L. d'Agostino, Boll. Soc. Med.-Chir. Catania 7 (1939): 592 — 56 dies., Cardiologia (Basel) 4 (1940): 107 — 57 Thompson, Arch. Anat. u. Physiol. 8 (1883): 102 — 58 Turchetti, A., Boll. Soc. Med.-Chir. Catania 7 (1939): 738 — 59 Wagner, R. und E. Kapal, Zschr. Biol. 104 (1951): 169 — 60 dies., ebd. 105 (1952): 263 — 61 Wetterer, E., ebd. 101 (1943): 332 — 62 ders. und H. Pieper, ebd. 105 (1952): 49 — 63 Wezler, K. und F. Schlüter, Abhandl. Akad. Wissensch., Wiesbaden 1954 — 64 Wollheim, E., Z. Klin. Med. 116 (1931): 269

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten werden dem Verfasser berechnet.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

Unter Mitarbeit von zahlreichen Fachgenossen herausgegeben von
EMIL ABDERHALDEN

Ein für jeden wissenschaftlichen Arbeiter unentbehrliches Methodenwerk ist das von Emil Abderhalden geschaffene Handbuch auch heute noch. Die noch immer anhaltende Nachfrage nach den Lieferungen und Bänden, nach ganzen Abteilungen und vollständigen Reihen war dem Verlag Anlaß, die fehlenden, zum Teil im Kriege zerstörten Bogen ersetzen zu lassen, so daß nicht nur vollständige Reihen, sondern auch fast alle

Bände und Lieferungen einzeln käuflich

sind. Angebote bitten wir mit Angabe der gesuchten Abteilungen oder Bände bei den Fachbuchhandlungen anzufordern.

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

Schütz

Physiologie

Leitfaden für Studierende

Von

Prof. Dr. med. Erich Schütz

Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Münster (Westf.)

*Vierte, verbesserte Auflage. Mit 233 Abbildungen. VIII und 243 Seiten.
8°. 1954. Stabile Leinenbroschur DM 19.60*



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

MEDIZINISCHE TERMINOLOGIE

Ableitung und Erklärung der gebräuchlichen Fachausdrücke
aller Zweige der Medizin und ihrer Hilfswissenschaften

*Herausgegeben von Dr. med. H. VOLKMANN, München. In 35. Aufl.
vollständig neu bearbeitet von Dr. med. K. HOFFMANN, München.
VIII u. 565 S. Dünndruckpapier Gr. 8°. 1951. Ganzleinen flex. DM 28.—*



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN